



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

RADIOPHARMAZEUTISCH-TECHNOLOGISCHE ASPEKTE IN DER ARZNEIFORMENENTWICKLUNG

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Verfasserin / Verfasser:	Cécile Philippe
Matrikel-Nummer:	0202169
Studienrichtung :	Pharmazie (A449)
Betreuer:	O. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Viernstein

Wien, im März 2009

Danksagung:

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Helmut Viernstein für die Betreuung der Diplomarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Markus Mitterhauser für die gemeinsame Überlegung und Planung der Experimente, für die Diskussion der Ergebnisse, sowie die Korrektur der Diplomarbeit.

Im Speziellen möchte ich auch Herrn Dr. Wolfgang Wadsak für die chemische und mathematische Unterstützung danken.

Bei Frau Dr. Sharareh Salar-Behzadi bedanke ich mich für die Hilfe in technologischen Fragestellungen.

Dr. Leonhard-Key Mien danke ich für die Hilfestellung und Unterstützung während des praktischen Arbeitens.

Weiters möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe der Radiopharmazie/-chemie des AKH Wien für die freundliche Aufnahme im Team bedanken.

Inhaltsverzeichnis:

Danksagung	2
Kurzdarstellung	5
I. Einleitung	6
1. Grundlagen der Nuklearmedizin	6
2. Bildgebung in der Nuklearmedizin	7
2.1. Szintigraphie	7
2.2. SPECT	7
2.3. PET	8
3. Radionuklid-Gewinnung	9
3.1. Zyklotron	9
3.2. Radionuklidgenerator	10
II. Die „Drill and Fill“-Methode	11
1. Einleitung	11
2. Methoden	13
2.1. Drill	13
2.2. Fill	13
3. Ergebnisse und Diskussion	18
4. Conclusio	19
III. Partikel-Markierung mit [^{18}F]Fluorid	20
1. Einleitung	20
2. Methoden	23
2.1. Pellet-Zusammensetzung	23
2.2. Pellet-Herstellung	23
2.3. Versuchsanordnung	24
2.4. Herstellung der Inkubationslösung	24
2.5. Pellet-Markierung	24
2.6. Waschen	25
2.7. Drei Größen	25

2.8. Abrieb	25
2.9. ANOVA-Test	25
3. Ergebnisse und Diskussion	26
3.1. Pellet-Herstellung	26
3.2. Pellet-Markierung	26
3.3. Uptake	26
3.3.1. 0%-Pellets	27
3.3.2. 0,5%-Pellets	28
3.3.3. 1%-Pellets	29
3.3.4. 2%-Pellets	30
3.3.5. 3%-Pellets	31
3.3.6. 4%-Pellets	32
3.3.7. 5%-Pellets	33
3.3.8. 30%-Pellets	33
3.3.9. Zusammenfassung	34
3.4. Untersuchung der Reversibilität der ^{18}F -Bindung	35
3.5. Untersuchung des Einflusses der Pelletmasse auf den Uptake	36
3.6. Abrieb	38
4. Conclusio	39
5. Erste PEPT-Experimente	39
IV. Zusammenfassung	42
Literaturverzeichnis	44
Anhang	46
Rohdaten	46
ANOVA-Test Ergebnisse	60
Lebenslauf	65

Kurzdarstellung:

Diese Diplomarbeit behandelt zwei radiopharmazeutisch-technologische Methoden:

Mittels der „Drill and Fill“-Methode können feste Arzneiformen radioaktiv markiert werden, um anschließend deren Lokalisation und Verhalten im menschlichen Organismus bestimmen zu können.

Die zweite Methode ist eine Optimierung der Partikel-Markierung mit [^{18}F]Fluorid für PEPT (Positron Emission Particle Tracking). Mit Hilfe der PEPT-Technik kann anhand eines radioaktiv markierten Partikels die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Füllmaterials in undurchsichtigen Systemen, wie Wirbelschichtanlagen, ermittelt werden. Weiters lässt sich auch die Spur und Geschwindigkeit des markierten Partikels nachverfolgen. Gegebenenfalls können mit den durch das PEPT gewonnenen Informationen die eingesetzten Verfahrensprozesse auch optimiert werden.

I. Einleitung:

1. Grundlagen der Nuklearmedizin:

In dem vergleichbar jungen medizinischen Fachgebiet der Nuklearmedizin werden radioaktive Arzneimittel (so genannte Radiopharmaka) in der Funktions- und Lokalisationsdiagnostik sowie in der Therapie von Krankheiten eingesetzt. Bei der Diagnostik handelt es sich vorwiegend um Krebserkrankungen, aber auch kardiovaskuläre oder neurodegenerative Erkrankungen lassen sich mittels geeigneter Radiopharmaka feststellen.

Ein Radiopharmakon besteht grundsätzlich aus einem Radionuklid, welches aufgrund seiner physikalischen Parameter eine externe Messung erlaubt, und einem Molekül (Ligand) mit geeigneter Pharmakokinetik für eine hohe Anreicherung im Zielorgan. Das Radiopharmakon fungiert als Tracer, indem es an bestimmten Stoffwechselprozessen des Körpers teilnimmt und sich in spezifischen Organen anreichert. Zu den Anforderungen an ein Radiopharmakon zählen neben einer relativ kurzen Halbwertszeit und damit geringen Strahlenbelastung für den Patienten auch eine geringe Absorption der Strahlung durch den Körper, damit ein Teil der beim Zerfall emittierten Strahlung ungehindert den Körper verlassen und somit messbar gemacht werden kann. Um eine Visualisierung realer Stoffwechselprozesse zu ermöglichen, werden am Stoffwechsel beteiligte Substanzen radioaktiv markiert. Dabei darf die Markierung, als Austausch stabiler Atome gegen radioaktive Nuklide, das Verhalten der Substanz im Organismus jedoch nicht beeinflussen. Die Aufgabe der Radiopharmazie ist demnach die Entwicklung und Herstellung von Radiopharmaka.

Zu den in der Diagnostik am Häufigsten verwendeten Radionuklide zählen: ^{99m}Tc und ^{18}F . Dabei wird dem Patienten das Radiopharmakon meist als Injektionslösung in eine Armvene verabreicht.

Anwendung in der Therapie findet die Nuklearmedizin fast ausschließlich bei Krebserkrankungen zur Bekämpfung von Tumoren und seit kurzer Zeit auch bei chronisch-entzündlichen Gelenkserkrankungen wie Arthritis. Einige verwendete Radionuklide sind ^{131}I zur Therapie des Schilddrüsenkarzinoms, ^{90}Y , ^{186}Re und ^{169}Er zur Behandlung von Gelenkserkrankungen.

Anders als in der Diagnostik, wo die Radionuklide eine hohe Durchdringungstiefe (Gammastrahlung oder Positronenzerfall) besitzen müssen, werden für die Therapie

Radionuklide mit geringer Durchdringungstiefe (Alpha- und Betastrahlung) verwendet. Dadurch entfalten sie ihre Wirkung direkt am Ort der Anreicherung im Organismus. Die Wirkdauer und der Wirkort werden unter anderem durch die Pharmakokinetik des Radiopharmakons bestimmt [1, 2].

2. Bildgebung in der Nuklearmedizin:

Im Gegensatz zur mittels Röntgenstrahlung funktionierenden Computertomographie (CT), wo die Strahlungsquelle außerhalb des Patienten liegt, wird bei nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden, die zu detektierende Strahlung vom Inneren des Körpers emittiert. Dabei handelt es sich je nach Radionuklid entweder um Gammastrahlung oder um β^+ -Strahlung durch Positronenzerfall. Nach Art der Strahlung unterscheidet sich auch das Untersuchungsgerät.

Zu den bildgebenden Verfahren in der nuklearmedizinischen Diagnostik zählen die Szintigraphie, die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Nach dem Tracer-Prinzip bilden sie vorwiegend die Funktion eines Organsystems ab, im Unterschied zu den morphologischen bildgebenden Verfahren (CT), welche hauptsächlich die Struktur und Lokalisation der Organe darstellen. Eine Kombination beider Verfahren, wie PET/CT oder PET/MRT (Magnetresonanztomographie), stellt das Optimum der Bildgebung dar. Hier werden sowohl funktionelle, als auch anatomische Daten erhoben und zu einem Bild fusioniert. Dies erlaubt eine präzisere Diagnostik der Erkrankungen [2].

2.1. Szintigraphie:

In der Szintigraphie werden Gammastrahler (vorwiegend ^{99m}Tc) als Radiopharmaka verwendet. Diese werden über einen Szintillationskristall in einer Gammakamera detektiert. Dabei erzeugt der Kristall beim Auftreffen der Gammaquanten Lichtblitze, welche in elektronische Signale umgewandelt und somit zu einem Bild verarbeitet werden können [2].

2.2. SPECT:

Die Single Photon Emission Computed Tomography basiert auf dem Prinzip der Szintigraphie. Doch ermöglicht sie, im Gegensatz zur planaren Organ-Darstellung der herkömmlichen Szintigraphie, eine Abbildung der Radionuklidverteilung in mehreren Schichten des Körpers. Die SPECT-Kamera besteht aus einem oder mehreren

Szintillationskristallen, welche um den zu untersuchenden Körperbereich rotieren. Dabei wird die emittierte Strahlung aus unterschiedlichen Raumrichtungen detektiert. Mit Hilfe eines Rechners werden daraus planare Szintigramme erstellt. Aufgrund der Größe der Messköpfe einer Gammakamera können bei einer Untersuchung viele benachbarte Schichten aufgenommen werden. Das Ergebnis einer SPECT-Untersuchung umfasst somit eine Anzahl von Schnittbildern aus einem Organ [2].

2.3. PET:

In der Positronen-Emissions-Tomographie werden Radionuklide verwendet, welche Positronen emittieren (β^+ -Strahlung). Diese sind Antiteilchen der Elektronen. Beide haben eine entgegengesetzte Ladung, weisen sonst jedoch gleiche physikalische Eigenschaften auf. Das Positron vereinigt sich mit einem Elektron unter Bildung eines Positroniums, welches unter Aussendung zweier 511 keV-Gammaquanten zerfällt. Dies wird als so genannte Annihilation bzw. Vernichtungsstrahlung bezeichnet. Da beide Gammaquanten in einem Winkel von nahezu 180° emittiert werden, lässt sich der Ort der Annihilation durch gleichzeitiges Erfassen der Emission in zwei gegenüberliegenden und in Koinzidenz geschalteten Szintillationsdetektoren bestimmen [3]. Für die Untersuchung einer Körperschicht wird ein Ring von Detektoren verwendet (Abb. 1).

Durch verschiedene mathematische Verfahren können aus den ermittelten Signalen Bilder rekonstruiert werden [2].

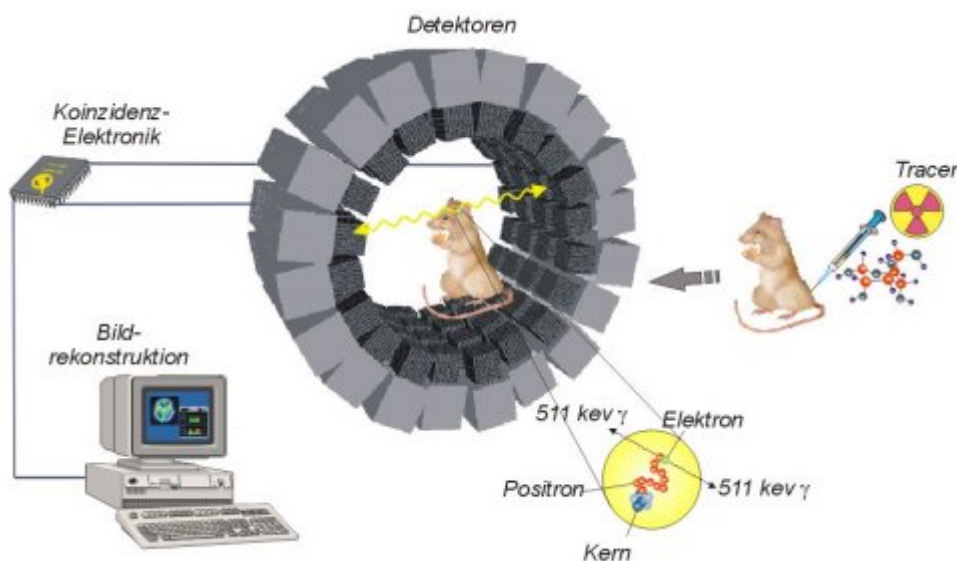


Abb. 1: Schematische Darstellung der PET: Von der Applikation des Tracers bis zur Bildrekonstruktion [4].

3. Radionuklid-Gewinnung:

Da natürlich vorkommende radioaktive Isotope meist eine zu lange Halbwertszeit besitzen, werden in der Nuklearmedizin „künstliche“ Radionuklide verwendet. Diese werden entweder mittels eines Teilchenbeschleunigers (Zyklotron) oder über einen Nuklidgenerator hergestellt [2].

3.1. Zyklotron:

Im Gegensatz zu einem Linearbeschleuniger stellt das Zyklotron einen Kreisbeschleuniger dar. Die zu beschleunigenden Teilchen werden mit Hilfe eines Magnetfeldes auf eine Kreisbahn gelenkt und können so die Beschleunigungsstrecke immer wieder durchlaufen. Durch diese Mehrfachnutzung der Beschleunigungsbahn können die Teilchen auf größere Energien beschleunigt werden, wodurch Kreisbeschleuniger im Allgemeinen effizienter als Linearbeschleuniger sind.

Ein Zyklotron besteht aus zwei Dipolmagneten, zwischen denen sich zwei D-förmige Elektroden und eine Ionenquelle in einer Vakuumkammer befinden. Die Dipolmagnete erzeugen ein möglichst homogenes, senkrecht zu den Elektroden stehendes Magnetfeld. Im Spalt zwischen den Magneten befindet sich eine Ionenquelle. Hier werden die zu beschleunigenden Teilchen erzeugt. Durch eine an den Elektroden anliegende hochfrequente Wechselspannung konstanter Frequenz werden die Teilchen daraufhin beschleunigt. Am Rand des Zyklotrons ist ein Deflektor angebracht. An ihm kann eine Spannung angelegt werden, um den Teilchenstrahl aus dem Magnetfeld zu lenken (Abb.2). So werden die Radionuklide ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O oder ^{123}I mittels Zyklotron produziert [2].

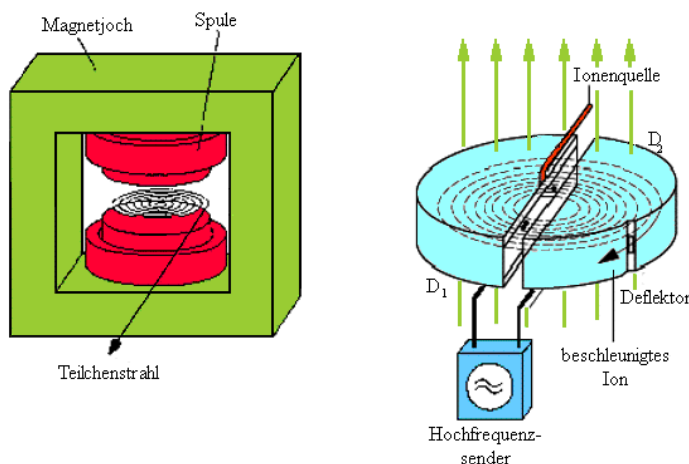


Abb. 2: Schematische Darstellung eines Zyklotrons [5].

3.2. Radionuklidgenerator:

Radionuklidgeneratoren erzeugen ohne Teilchenbeschleunigung kurzlebige Radionuklide. Dabei wird der radioaktive Gleichgewichtszustand zwischen einem Mutter- und Tochternuklid vorteilhaft genutzt, indem das kurzlebige Tochternuklid erst bei Gebrauch von dem langlebigen Mutternuklid durch Elution abgetrennt wird [2].

Ein Generatorsystem besteht im Prinzip aus einer kleinen Glassäule, die mit Ionenaustauscher gefüllt ist, an welchem das Mutternuklid adsorbiert ist. Zur Abschirmung der radioaktiven Strahlung befindet sich die Säule in einer Bleiabschirmung. Durch eine sterile Kochsalzlösung wird das wasserlösliche Tochternuklid von der Säule abgetrennt. Um Schwebstoffe abzufangen, befinden sich an beiden Säulenenden poröse Plättchen [6]. Durch Aufsetzen eines evakuierten Injektionsfläschchens erfolgt die Elution des Tochternuklids.

Der in der Praxis bedeutendste Generator ist der $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator (Abb. 3). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ zählt aufgrund seiner Zerfallseigenschaften (reiner Gammastrahler, optimale Strahlenenergie und minimale Strahlenbelastung) zu den wichtigsten medizinisch genutzten Radionukliden [1].

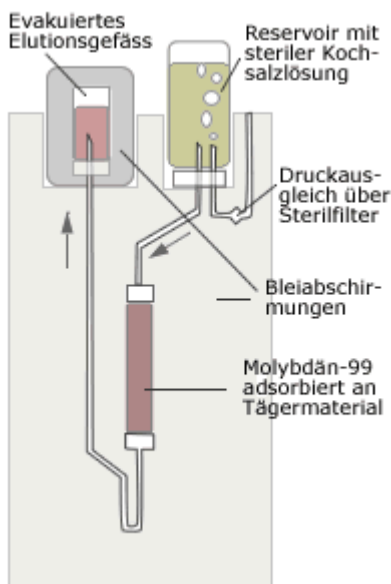


Abb. 3: Schema eines $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator [6].

II. Die „Drill and Fill“-Methode:

1. Einleitung:

„Drill and Fill“ („Bohren und Füllen“) ist eine Methode, um feste Arzneiformen radioaktiv zu markieren, mit dem Zweck, deren Verhalten im Organismus nach Verabreichung mittels Szintigraphie sichtbar zu machen und deren Weg nachzuverfolgen. Dabei wird ein Loch in die Arzneiform gebohrt, dieses mit einer radioaktiven Flüssigkeit befüllt und anschließend mit einem speziellen, nicht resorbierbaren Kleber verschlossen. Die Radioaktivität kennzeichnet somit die Arzneiform und ermöglicht eine Visualisierung ihres Aufenthaltsortes und ihrer Desintegration unter Verwendung der Szintigraphie [7, 8].

In dieser Arbeit wurde eine „Drill and Fill“-Methode für eine klinische Studie evaluiert, deren Ziel darin bestand, eine spezielle Formulierung hinsichtlich Arzneimittelsicherheit zu prüfen. Dabei handelte es sich um ein Arzneimittel gegen die chronische-entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Unter Colitis ulcerosa versteht man eine rezidivierende Entzündung des Dickdarms mit kontinuierlicher Ausbreitung und Ausbildung von Geschwüren der oberflächlichen Schleimhaut. Morbus Crohn ist dagegen eine Erkrankung mit segmentaler Ausbreitung und Ausbildung von Ulzerationen durchgängig durch alle Darmwandschichten, meist lokalisiert im unteren Dünndarm und oberen Dickdarm. Mittel der Wahl für die Therapie dieser Erkrankungen ist Mesalazin (5-Aminosalicylsäure), welches vermutlich aufgrund einer Hemmung der Lipxygenase und eines Einflusses auf den Prostaglandin-Gehalt des Darmes eine lokale antiinflammatorische Wirkung besitzt. Meist wird es in Form von magensaftresistenten und verzögert freisetzenden Tabletten eingesetzt, um eine Resorption in den oberen gastrointestinalen Abschnitten zu verhindern [9].

Die in dieser Studie verwendete Arzneiform waren Filmtabletten mit 800 mg Mesalazin und dem Überzug Eudragit® S, einem anionischem Copolymerisat aus Methylacrylsäure und Methylacrylsäureestern [10], welches sich über pH 7 löst und so Mesalazin frühestens im Ileum terminale freigibt. Zu weiteren Bestandteilen zählen kolloidales Silikondioxid, Dibuthylphthalat, essbare, schwarze Tinte, rotes und gelbes Eisenoxid, Laktose, Magnesiumstearat, Polyethylenglykol, Povidon, Natriumstärkeglykolat sowie Talk [11]. Diese neue Dosierung von einmal täglich 800 mg Mesalazin statt der bisher üblichen zweimal täglichen 400 mg sollte mittels der „Drill and Fill“-Methode und anschließender in vivo Studie in Bezug auf ihre Wirkstofffreigabe überprüft werden. Dabei wurde

beabsichtigt einerseits mittels Szintigraphie die Lokalisation der Tablette über 36 Stunden und andererseits durch die Messung von Plasmaspiegeln die Konzentration des Wirkstoffs zu bestimmten Zeitpunkten zu ermitteln. Die „Drill and Fill“-Methode diente dabei der Visualisierung der Tablette in der Szintigraphie.

Um mögliche Qualitätsmängel, welche durch die „Drill and Fill“-Technik an den Tabletten entstehen könnten, auszuschließen, wurde die Methode für die vorliegende Studie evaluiert.

Dabei wurden folgende Vorgaben gestellt:

- Der durch das Bohren entstandene Gewichtsverlust musste $\leq 3,0 \%$ bzw. $\leq 32 \text{ mg}$ betragen, um die Zusammensetzung der Tabletten nicht übermäßig zu verändern.
- Das Coating der Tabletten durfte durch das Bohren, Füllen und Verkleben nicht beeinträchtigt oder beschädigt werden.
- Eine Gleichförmigkeit der Markierung musste gewährleistet werden.
- Das Ergebnis des Dissolutionstests der radioaktiv markierten Tabletten musste mit jenem der intakten Tabletten übereinstimmen.
- Eine entsprechende Menge an Radioaktivität sollte ermittelt werden, um eine Detektion der Tablette mittels Szintigraphie über 36 Stunden zu gewährleisten.

Die Aktivität der Tablette vor der Applikation wurde mit etwa 3 MBq festgelegt, da aufgrund des Studiendesigns (3 mal 800 mg Mesalazin morgens oder 2 mal 800 mg Mesalazin morgens und 1 mal 800 mg Mesalazin abends) für die Probanden 3 Tabletten täglich vorgesehen waren und die Maximaldosis an Aktivität für diese Studie 10 MBq betrug.

Für die Markierung der Tabletten wurde das Radionuklid ^{99m}Tc verwendet, welches eine Halbwertszeit von 6,02 Stunden hat und durch Aussendung von Gammastrahlung wieder in den langlebigen Grundzustand ^{99}Tc übergeht. Wie bereits oben beschrieben kann es ohne Einsatz von Beschleunigungsanlagen einfach über Generatorsäulen bereitgestellt werden. Der Ausgangsstoff der Technetium-Gewinnung ist ^{99}Mo (HWZ 66 Stunden), ein Radioisotop des Molybdäns, das entweder aus Uranspaltprodukten abgetrennt oder durch Neutronenbestrahlung von ^{98}Mo hergestellt wird [12]. ^{99}Mo zerfällt unter Emission von Beta- und Gammastrahlung zum metastabilen ^{99m}Tc . Da sich das Molybdän nicht als Element, sondern in Form seines an Aluminiumoxidsäulen adsorbierten Salzes, Molybdat

(MoO_4^{2-}), im Generator befindet, entsteht nicht elementares Technetium, sondern das Pertechnetat-Ion (TcO_4^-), welches keine Affinität mehr zur Generatorsäule hat und mittels physiologischer NaCl-Lösung aus dem Generator eluiert werden kann. Dieses wird anschließend durch geeignete Liganden, z.B. Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) komplexiert und durch das im DTPA-Kit vorhandene Sn^{2+} -Salz zu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ reduziert. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ wird aufgrund seiner durch die kurze Halbwertszeit niedrigen Strahlenbelastung für den Patienten und seiner für die Szintigraphie günstigen Strahlenenergie (140 keV) häufig in der Nuklearmedizin eingesetzt. Sein Zerfallsprodukt ^{99}Tc ist zwar noch immer radioaktiv, doch zerfällt es mit einer Halbwertszeit von 200.000 Jahren, so dass nur sehr wenige der inkorporierten Atome noch zu Lebzeiten des Menschen zerfallen und die noch vorhandene Aktivität zweifellos vernachlässigbar ist [13].

2. Methoden:

2.1. Drill:

In die 18x 9x 5 mm großen und etwa 1 g schweren Filmtabletten wurde mit einem Proxxon-Modelbaubohrer (Proxxon GmbH, Niersbach, Deutschland) ein 12 mm tiefes und 1,5 mm breites Loch ausgebohrt. Dazu wurde die Tablette vertikal in einem Sockel eingespannt und dieser dermaßen ausgerichtet, dass der Bohrer möglichst zentral auf die Tablette traf (Abb. 4).

2.2. Fill:

Über eine Hamilton Spritze wurde der Hohlraum mit einer $^{99\text{m}}\text{Technetium}$ -DTPA Lösung befüllt (Abb. 5). Dabei standen die Tabletten senkrecht in einem Rag, dessen einzelne Löcher bis zur Hälfte mit Papier gefüllt waren, um die Tabletten besser manipulieren zu können.

Um die $^{99\text{m}}\text{Technetium}$ -DTPA Lösung herzustellen, wurde mit 2,0 ml NaCl $^{99\text{m}}\text{Technetium}$ aus dem Generator eluiert und dieses mit DTPA (TechneScan DTPA, BSM Diagnostica GsmBH, Wien, Österreich) komplexiert.

Weiters war bei der Befüllung darauf zu achten, dass man die Spritze bis an den Boden des Hohlraums führt und dann die Flüssigkeit während des Herausziehens langsam einspritzt. Damit konnte ein vorzeitiges Zuquellen des Lochs verhindert und mehr Lösung eingebracht werden.

Nachdem die ^{99m}Tc -DTPA Lösung in das Bohrloch eingebracht worden war, wurde dieses mit Cyanoacrylat (Pattex[®] Blitz Sekundenkleber, Henkel & Cie. AG, Pratteln, Schweiz) verschlossen und anschließend an der Luft getrocknet (Abb. 6). Danach konnte die Aktivität mittels einem PTW Curiementor 2 (Physikalisch Technische Werkstätten, Freiburg, Deutschland) gemessen werden.

Die Befüllung und das Trocknen der Tabletten geschahen in einer Bleiburg, um sich vor der radioaktiven Strahlung entsprechend zu schützen.

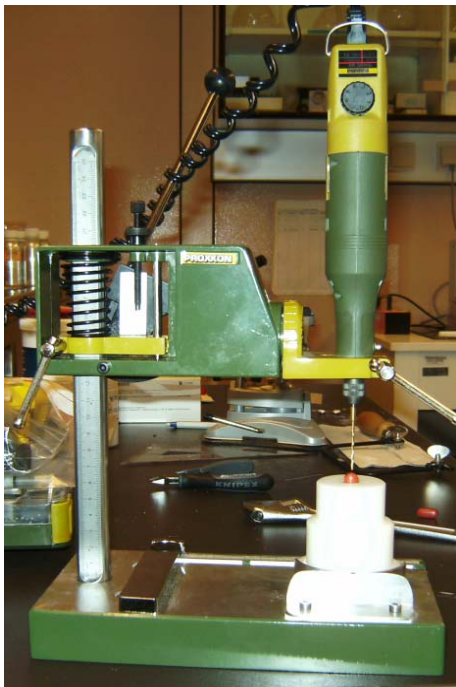


Abb. 4: Proxxon-Modellbaubohrer mit eingespannter Tablette.



Abb. 5: Befüllung der Tabletten mit einer Hamilton-Spritze.



Abb. 6: Verkleben des Bohrlochs mit Sekundenkleber.

Nachdem man anhand von Vorversuchen die Parameter soweit ermittelt hatte, wurde die Methode durch zweimal 40 Tabletten, welche jeweils von unterschiedlichen Operatoren gebohrt und befüllt wurden, validiert. Dabei mussten die Tabletten vor und nach dem Bohren gewogen werden, um den Bohrverlust in Prozent und Gewicht zu ermitteln. Der

Bohrdurchmesser und die Bohrtiefe wurden eingetragen, sowie das jeweils verwendete Füllvolumen an $^{99\text{m}}$ Techtnetium-DTPA Lösung und die gemessene Aktivität nach der Trocknungszeit. Die Tabletten mussten dabei mit äußerster Vorsicht behandelt werden. Falls eine Tablette fallen gelassen wurde, musste dies im Protokoll vermerkt werden, da eventuell das Coating beschädigt worden sein könnte (Abb. 7).

Manufacture Protocol of batch B:

Tablet No.	Tablet weight before drilling (mg)	Tablet weight after drilling (mg)	Drill loss (mg)	Drill loss (%)	Drill diameter (mm)	Drill depth (mm)	^{99m} Tc-DTPA (ul)	Radioactivity after manufacture (MBq)
1	1085,70	1057,20	28,50	2,63	1,5	12	25	3,2
2	1083,40	1055,04	28,36	2,62	1,5	12	19	2,2
3	1094,70	1066,36	28,34	2,59	1,5	12	23	3,0
4	1082,92	1054,63	28,29	2,61	1,5	12	25	1,1
5	1102,98	1074,12	28,86	2,62	1,5	12	22	2,8
6	1091,74	1063,17	28,57	2,62	1,5	12	23	2,9
7	1099,29	1070,90	28,39	2,58	1,5	12	22	2,9
8	1089,13	1061,03	28,10	2,58	1,5	12	23	2,8
9	1092,43	1063,63	28,80	2,64	1,5	12	19	2,0
10	1080,01	1051,55	28,46	2,64	1,5	12	23	2,9

Operators (B) Name: Cécile Philippe ^{drilling:}
^{labelling:} Operators (B) Daume; Daniela Kautler
Date / Signature: 21.4.08 Philippe Daume; Daniela Kautler
Date / Signature: 22.04.08 Kautler

Abb. 7: Auszug aus dem Evaluierungsprotokoll.

3. Ergebnisse und Diskussion:

Mit den festgelegten Parametern für das Bohrloch ergab sich ein Gewichtsverlust von $28,78 \text{ mg} \pm 0,4$ bzw. $2,64 \% \pm 0,04$. Somit entsprach dieser dem Kriterium eines maximalen Gewichtsverlusts von 32 mg bzw. $3,0 \%$.

In den Hohlraum konnten $21,92 \text{ } \mu\text{l} \pm 2,1$ der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA Lösung eingebracht werden.

Nach der vollständigen Befüllung wurde wiederum ein Absinken des Flüssigkeitspiegels beobachtet, bedingt durch eine im Querschnitt gut erkennbare Penetration der Flüssigkeit in das Tabletteninnere. Anhand der Ergebnisse des Dissolutionstests wurde festgestellt, dass dieser Effekt jedoch zu keiner Beeinträchtigung des Coatings führte und die oben genannte Vorgabe somit erfüllt werden konnten.

Nach dem Verkleben mit einem Tropfen Cyanoacrylat wurden die Tabletten 90 Minuten an der Luft getrocknet, um ein vollständiges Aushärten des Klebers und damit eine vollständige Ausscheidung dessen durch den Probanden zu gewährleisten. Beim Verkleben war darauf zu achten, genügend Klebstoff zu verwenden, um das Loch vollständig verschließen zu können und somit ein vorzeitiges Austreten der Flüssigkeit zu verhindern. Gebraucht man jedoch zuviel des Klebers oder wurden die Tabletten während des Trocknens bewegt, lief der Klebstoff an den Seiten der Tabletten ab und konnte zu einer Verleimung des Präparats mit dem Rag oder dem untergelegten Papier führen. Dadurch wäre das Coating zweifellos beschädigt worden. Desgleichen hätte auch zuviel des Klebstoffs die Dissolution verändert.

Die Aktivität der einzelnen Tabletten betrug nach der Trocknungszeit $2,77 \text{ MBq} \pm 0,4$, wodurch sich die vorgeschriebene Maximaldosis einhalten ließ.



Abb. 8: Filmtablette mit Bohrloch im Längsschnitt.

4. Conclusio:

Anhand der Versuche unter Verwendung eines Dissolutionstesters hat sich erwiesen, dass die mit der „Drill and Fill“-Methode markierten Tabletten durchaus für klinische Studien mit Probanden eingesetzt werden können. Die dabei gestellten qualitativen Vorgaben wurden vollständig erfüllt.

Der Vorteil dieser speziellen Technik ist, dass man relativ schnell und einfach die jeweilige Arzneiform radioaktiv markieren kann. Jedoch lässt sich durch die „Drill and Fill“-Methode nur der Aufenthaltsort und der Zeitpunkt der Desintegration bestimmen. Um den Wirkmechanismus eines Wirkstoffs genau nachverfolgen zu können, sollte dieser selbst radioaktiv markiert sein. Dies müsste schon während der Produktion der Arzneiform geschehen und wäre somit um ein Vielfaches aufwendiger als die „Drill and Fill“-Methode.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass „Drill and Fill“ eine interessante und sichere radiopharmazeutisch-technologische Methode der Arzneiform-Markierung ist.

III. Partikel-Markierung mit [^{18}F]Fluorid:

1. Einleitung:

Das Wirbelschichtverfahren, mit dessen Hilfe feste Arzneiformen überzogen werden, spielt in der pharmazeutischen Technologie eine bedeutende Rolle. Bei dieser Methode wird das zu überziehende Gut nicht wie bei anderen Verfahren durch Kesselrotation, sondern mittels eines Luft- oder Gasstroms in Bewegung gehalten. Das Füllgut befindet sich in einem von zwei Seiten durch Siebboden und Filter verschlossenen Produktraum, welcher zylindrisch, kugel- oder kegelförmig geformt sein kann. Die Luft bzw. das Gas tritt von unten in den Produktraum ein, wodurch das Füllmaterial in Schwebe gehalten wird. Es herrscht im Wesentlichen eine starke und meist ungeordnete Gutbewegung. Durch eine Sprühdüse, welche sich entweder am Boden des Produktraums (bottom spray) befindet oder von oben herab (top spray) das Füllmaterial besprüht, erhalten die einzelnen Partikel ihren Überzug. Zuluft und Sprühdüse kommen entweder von derselben Seite (Gleichstromprinzip) oder sind einander entgegengesetzt angeordnet (Gegenstromprinzip). Es gibt zwei Typen von Sprühdüsen: die Einstoffdüse, welche einen hohen Massendruck benötigt, und die mittels Pressluft funktionierende Zweistoffdüse. Bei dieser können sich Flüssigkeit und Gas außerhalb oder innerhalb der Düse vermischen.

Eine andere Methode des Überziehens ist die so genannte Zerstäuberscheibe, eine schnell rotierende Scheibe, welche mittels Zentrifugalkraft einen feinen Sprühnebel erzeugt. Die von unten in den Produktraum einströmende Luft bzw. das Gas trocknet gleichzeitig die Partikel. Vorteile des Wirbelschichtverfahrens sind eine homogene Besprühung des Füllguts und eine rasche Trocknung der Überzüge. Nachteile ergeben sich durch die aufgrund der ungeordneten Bewegung starke mechanische Belastung des Füllmaterials. Es werden auch viel größere Luftmengen für die hohen Strömungsgeschwindigkeiten benötigt, als zum Trocknen der Überzüge eigentlich erforderlich wären.

Durch das schnelle Antrocknen der Überzüge eignet sich das Wirbelschichtverfahren nicht zum Überziehen mit Dragiersirup. Der Zucker kristallisiert zu schnell aus und es entstehen keine glasurartigen Zuckerüberzüge.

Weiterentwicklungen des Wirbelschichtverfahrens sind das Wurster-Verfahren, das Glatt-Zellergerät und der Hüttlin-Kugelcoater. Bei Ersterem befindet sich ein zentraler Führungszylinder im Produktraum. Die Bodenplatte ist in der Mitte stärker perforiert als am Rand, sodass das zu überziehende Gut durch den Führungszylinder nach oben getragen

und somit eine gesteuerte Gutbewegung erreicht wird. Der Vorteil des Glatt-Zellergeräts liegt in einem im Produktraum eingebauten Kegel mit mehreren Düsen. Eine günstige Gutbewegung im Hinblick auf die Gleichmäßigkeit hat der Hüttlin-Kugelcoater. Durch seine Form und durch die über verstellbare Lamellenböden entstehende Luftströmung, ergeben sich besonders kontrollierbare, zirkulierende Gutbewegungen. Weiters existieren auch nicht verstellbare, einfache Lamellen-Booster-Treibsätze, die anstelle der konventionellen Siebböden in Wirbelschichtgeräte eingebaut werden. Da die Gutbewegung durch geringere Luftmengen bewirkt wird, ist auch der Energieverbrauch solcher Geräte niedriger [14].

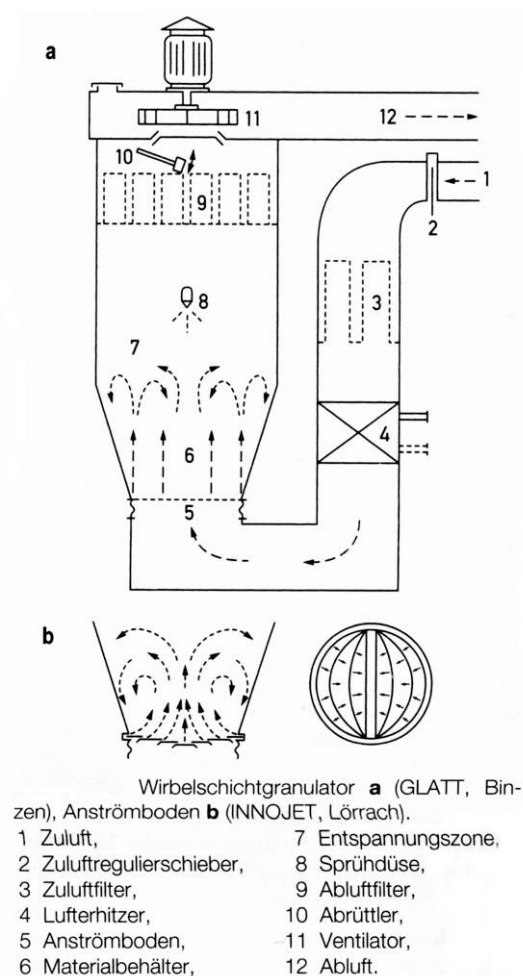


Abb. 9: Wirbelschichtanlage [14]

Um neue Konstruktionen einer Wirbelschichtanlage zu bewerten, ist das in Birmingham entwickelte PEPT (Positron Emission Particle Tracking) eine ausgezeichnete Methode [15, 16, 17, 18]. Basierend auf der Positron-Emissions-Tomographie (PET) stellt PEPT eine nicht-invasive Technologie dar, mit der ein radioaktiv markiertes Partikel in einem undurchsichtigen System verfolgt werden kann. Dabei wird ein Partikel mit einem unter

Beta-Emission zerfallenden Radionuklid markiert und dadurch im PET-Scanner detektierbar.

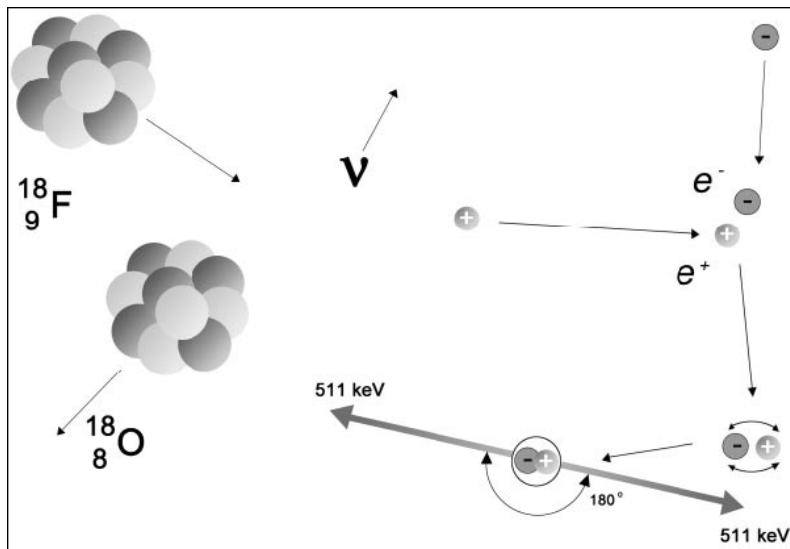


Abb. 10: Protonenreiche Atomkerne sind instabil. Sie zerfallen unter Umwandlung eines Protons in ein Neutron, Positron und Neutrino. So erlangen sie einen stabilen Zustand. Die Abbildung erläutert den Zerfall des Fluoratoms ^{18}F :

^{18}F zerfällt in ^{18}O , ein Positron (e^+) sowie eine Neutrino (ν). Das Positron vereinigt sich mit einem nahe stehenden Elektron (e^-) zu einem Positronium, welches unter Aussendung zweier 511 keV-Gammaquanten zerfällt [3].

Dieses Prinzip erlaubt die Ermittlung der Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Füllmaterials in der Wirbelschichtanlage. Weiters lässt sich durch PEPT auch näherungsweise die Geschwindigkeit der Partikelbewegung berechnen und die Spur des markierten Partikels verfolgen. Der Wirbelschichter wird nach Markierung eines Partikels einfach in einen PET-Scanner gestellt.

Das Ziel dieser Diplomarbeit betraf unter anderem die Optimierung der Partikel/Pellet-Markierung für zukünftige PEPT-Untersuchungen einer neuen Wirbelschicht-Konstruktion (AirCoater 025[®]) der Firma Innojet Technologies (Innojet Herbert Hüttlin, Steinen, Deutschland). Im Unterschied zu den übrigen Wirbelschichtanlagen besitzt diese eine Dreistoffdüse und eine rotierende Scheibe mit sich überlappenden Lamellen, durch welche die Zuluft in den Produktraum gelangt. Die Sprühdüse befindet sich im Zentrum dieser Scheibe (Abb.3). Durch die Dreistoffdüse wird die Sprühflüssigkeit von zwei Luftströmen geleitet [19, 20].

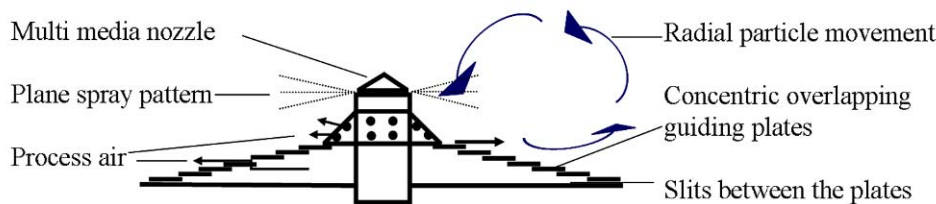


Abb. 11: Kombination der rotierende Scheibe mit sich überlappenden Lamellen und der Dreistoffdüse [21].

2. Methoden:

2.1. Pellet-Zusammensetzung:

Die Pellets bestanden aus Avicel (MCC Type 101L (BT)), einem halbsynthetischen Cellulosederivat, und einer definierten Menge an Anionenaustauscherharz. Bei dem Anionenaustauscherharz handelte es sich um AG[®] 1-X8 Resin, 20-50 mesh hydroxide form (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, Kalifornien, USA).

Der Hauptbestandteil der Pellets - Avicel, mikrokristalline Cellulose - wird aus Zellstoff oder Rohcellulose durch Erwärmen mit Mineralsäuren und durch eine anschließende mechanische Zerkleinerung der Cellulose-Aggregate hergestellt. Die Säurebehandlung bewirkt eine partielle Hydrolyse, wodurch der Polymerisationsgrad auf 200 bis 300 reduziert wird. Außerdem wird eine Zunahme der Kristallinität beobachtet. Aufgrund seiner guten Trockenbindeigenschaften und der außergewöhnlichen Plastizität, durch welche hohe Tablettenhärten erzielt werden, wird Avicel gerne als Hilfsstoff bei der trockenen Granulierung und Tablettierung in der pharmazeutischen Technologie verwendet [22].

2.2. Pellet-Herstellung:

Um aus diesen beiden Komponenten homogene Pellets zu formen wurden die Bestandteile, nachdem das Harz zuvor einmal mit Aqua dest. gewaschen und mittels Nutsche wieder getrocknet wurde, lege artis mit Avicel vermischt und Aqua dest. als Anstoßflüssigkeit hinzugefügt. Die Masse wurde manuell durchmischt und in einen Extruder (Extruder 20,

Caleva Process Solutions Ltd., Sturminster Newton, Dorset, England) gefüllt. Das entstandene längliche Granulat kam anschließend in einen Spheronizer (Caleva Process Solutions Ltd., Sturminster Newton, Dorset, England). Dabei wurde das Granulat ausgerundet und Pellets entstanden.

Vorversuche ergaben ein günstiges Mischungsverhältnis von 100 g Avicel zu 115 g Aqua dest. Für die Versuche wurde aus ökonomischen Gründen der Ansatz 50 g Avicel und 57,5 g Aqua dest. verwendet. Dieses Verhältnis gilt für reine Avicel-Pellets ohne Anionenaustauscherharz. Zusätzlich zu diesen Pellets, wurden Pellets mit 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 und 30 % [w/w] Anionenaustauscherharz hergestellt, wobei die Menge an Harz von der Avicelmenge subtrahiert wurde und somit entsprechend weniger Avicel für die einzelnen Konzentrationen benötigt wurde. Abgesehen von den 30%-Pellets, wurden aber immer 57,5 g Aqua dest. als Anstoßflüssigkeit hinzugefügt. Zur Herstellung der 30%-Pellets wurden nur 44,7 g Aqua dest. verwendet, da bei dieser Harzkonzentration Avicel nicht mehr in ausreichender Menge vorhanden war, um ausreichende Bindungskräfte zu entfalten.

2.3. Versuchsanordnung:

Es wurden jeweils 3 Pellets ($n=3$) für die Zeiträume: 0,1, 5, 10, 15, 20, 40, 60 und 120 Minuten mit einer [^{18}F]Fluorid-Lösung inkubiert.

2.4. Herstellung der Inkubationslösung:

Eine wässrige [^{18}F]Lösung wurde über eine Chromafix[®]-Kartusche (30-PS- HCO_3 , Füllmenge 45 mg, Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) geleitet, um das [^{18}F]Fluorid zu fixieren. Mit einer Elutionslösung, bestehend aus 20 mg Kryptofix 222 (4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan) und 4,5 mg Kaliumcarbonat gelöst in 700 μl Acetonitril und 300 μl Aqua dest. [23], wurde schließlich das an der Chromafix-Kartusche fixierte [^{18}F]Fluorid eluiert, sodass insgesamt 1 ml Eluat erzielt wurde. Für die Bereitung der Inkubationslösung wurde dieses Eluat mit 9 ml Acetonitril versetzt.

2.5. Pellet-Markierung:

Um den Uptake der Pellets zu untersuchen, wurde folgendermaßen verfahren: Jedes einzelne Pellet wurde gewogen und in ein Eppendorfgefäß (Safe-Lock Tubes 2,0 ml, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) gegeben. Das Pellet wurde mit 300 μl der oben

beschriebenen Inkubationslösung inkubiert und die Ausgangsaktivität sofort mittels PTW Curiementor 2 (Physikalisch Technische Werkstätten, Freiburg, Deutschland) vermessen. Nach der jeweiligen Inkubationszeit wurde der gesamte Inhalt des Eppendorfgefäßes auf eine Küchenrolle entleert, das Pellet in ein frisches Eppendorfgefäß überführt und zehn Sekunden lang geföhnt, um die letzten Reste der Inkubationslösung abzutrennen. Anschließend wurde das Pellet im PTW Curiementor 2 neuerlich vermessen.

2.6. Waschen:

Um die Reversibilität der ^{18}F -Bindung am Pellet zu untersuchen, wurden die Pellets (0 %, 2 % und 5 %), nach erfolgter Markierung, mit einem lipophilen (Acetonitril) und einem hydrophilen (Aqua dest.) Lösungsmittel gewaschen. Dabei wurden die Pellets wie beschrieben 10 Minuten inkubiert, getrocknet und danach in ein frisches Eppendorfgefäß mit 300 μl der jeweiligen Waschlösung überführt. Nach einer Minute, in der das Eppendorfgefäß mehrmals manuell geschüttelt wurde, konnte das Eppendorfgefäß entleert und das Pellet geföhnt und vermessen werden.

2.7. Drei Größen:

Um den Einfluss der Pelletmasse auf den Uptake zu untersuchen, wurden, abweichend von den bereits beschriebenen Pellets, drei verschiedene Größen der 5%-Pellets hergestellt. Dabei wurde das Granulat mit jeweils drei unterschiedlich hohen Umdrehungsgeschwindigkeiten im Spheronizer 90 Minuten bewegt. Die Pellets wurden für 5, 10 und 20 Minuten inkubiert.

2.8. Abrieb:

Der Abrieb der 0%- und 5%-Pellets wurde im AirCoater 025[®] ermittelt. Dabei wurden die Pellets mittels Pressluft entstaubt, gewogen und in den Wirbelschichter gegeben. Nach 30 Minuten mit 80 % Ventilation wurden die Pellets nach vorhergehendem Entstauben abermals gewogen. Dadurch ließ sich der Abrieb berechnen.

2.9. ANOVA-Test:

Zur Ermittlung der signifikanten Unterschiede zwischen den Uptakehöhen in Pellets mit unterschiedlichen Harzkonzentrationen wurden ANOVA-Tests durchgeführt. Dabei wurde das Programm Prism (Version 3.00) verwendet. Es wurde jeweils ein One-way ANOVA-Test mit einem Tukey Post Test und einem Konfidenzintervall von 95 % durchgeführt.

3. Ergebnisse und Diskussion:

3.1. Pellet-Herstellung:

Die Pellets wurden 60 Minuten bei 600 rpm (rounds per minute) im Spheronizer rotiert. Man erhielt $2,02 \text{ mm} \pm 0,1$ große und $7,44 \text{ mg} \pm 1,1$ schwere Pellets mit einer spezifischen Oberfläche von $12,83 \text{ mm}^2 \pm 0,8$.

Es wurde beobachtet, dass mit steigender Umdrehungszahl die Pelletgröße abnahm und durch längere Rotationszeiten die Pellets gleichmäßiger und härter wurden. Ließ man die Pellets jedoch über zwei Stunden rotieren, so trocknete die Anstoßflüssigkeit (Aqua dest.) gänzlich ab und die Pellets zerfielen wieder in ihre pulverförmigen Bestandteile.

3.2. Pellet-Markierung:

Von den 30%-Pellets abgesehen, zeigten alle Pellets keinerlei Quellverhalten in der Lösung und waren auch sonst während der gesamten Inkubationszeiten beständig.

3.3. Uptake:

Alle Pellets, obgleich ihrer unterschiedlichen Harzkonzentration, nahmen Aktivität auf. Selbst Pellets ohne Harzanteil.

Nachdem das Uptakemaximum nach 40 bzw. 60 Minuten erreicht war, begann der Uptake, bedingt durch die Halbwertszeit des $[^{18}\text{F}]$ Fluorids (109,7 Minuten), langsam zu sinken. Bei den 5%-Pellets konnte jedoch eine kontinuierliche Steigung des Uptakes bis zum Ende der Messreihe beobachtet werden.

Die prozentualen Uptakewerte beziehen sich auf die jeweilige Ausgangsaktivität.

3.3.1. 0%-Pellets:

Das Uptakemaximum war nach 60 Minuten Inkubationszeit erreicht und lag bei 12,15 %/Pellet \pm 2,5. Pro Milligramm bedeutet dies 1,26 % \pm 0,2.

Bei den zeitkorrigierten Werten wurde der natürliche Zerfall des [^{18}F]Fluorids korrigiert, da die Halbwertszeit als Zerfallskonstante in die Berechnung miteinbezogen wurde. Die daraus resultierenden fiktiven Werte dienen nur zur Darstellung des steigenden Uptakes, haben jedoch in der Praxis keine Relevanz.

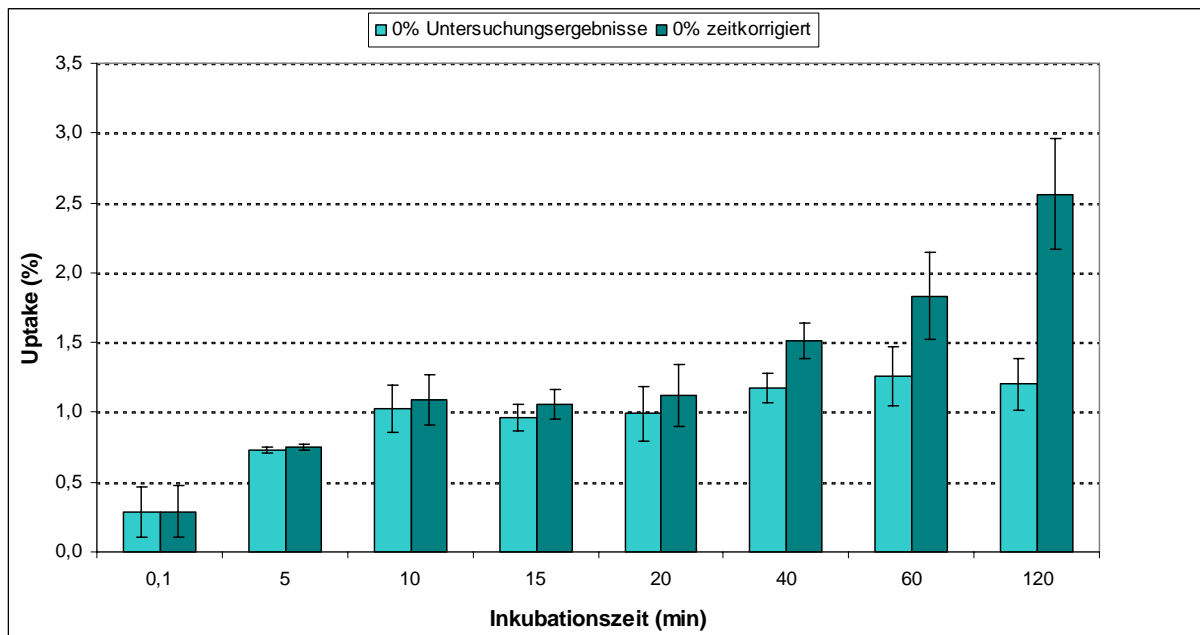


Abb. 12: Uptakewerte der reinen Avicelpellets in Prozent pro Pellet.

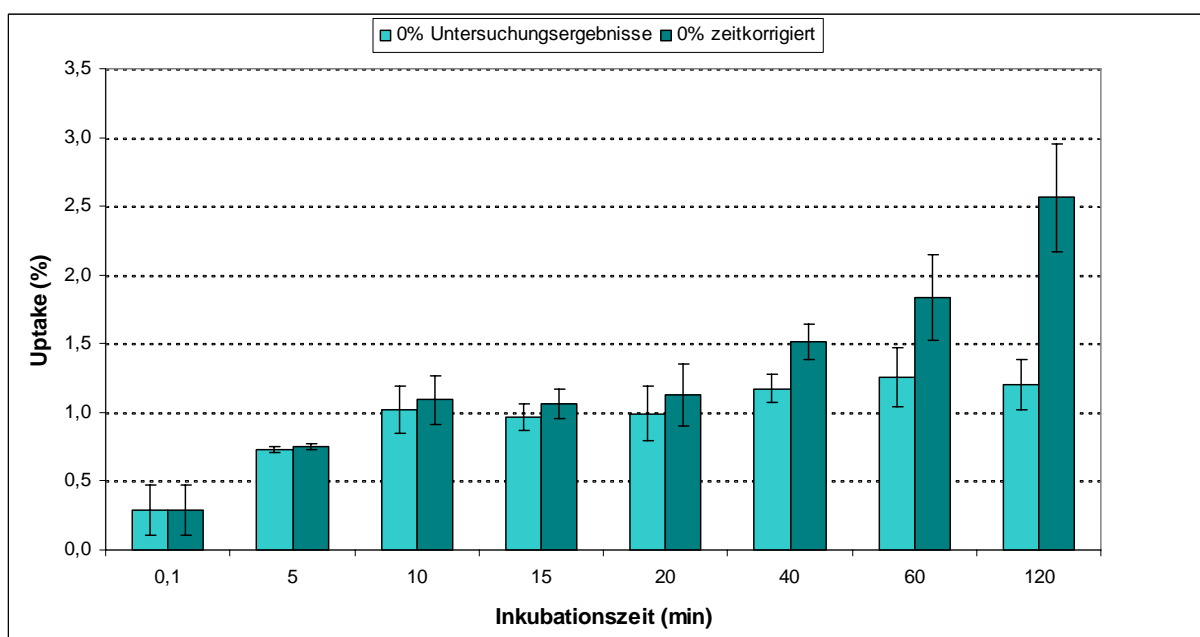


Abb. 13: Uptakewerte der reinen Avicelpellets in Prozent pro Milligramm.

3.3.2. 0,5%-Pellets:

Auch hier befand sich das Uptakemaximum pro Pellet bei 60 Minuten Inkubation und erreichte $16,28 \% \pm 1,3$. Allerdings wurde schon nach 40 Minuten das Uptakemaximum pro Milligramm mit $1,65 \% \pm 0,1$ erreicht.

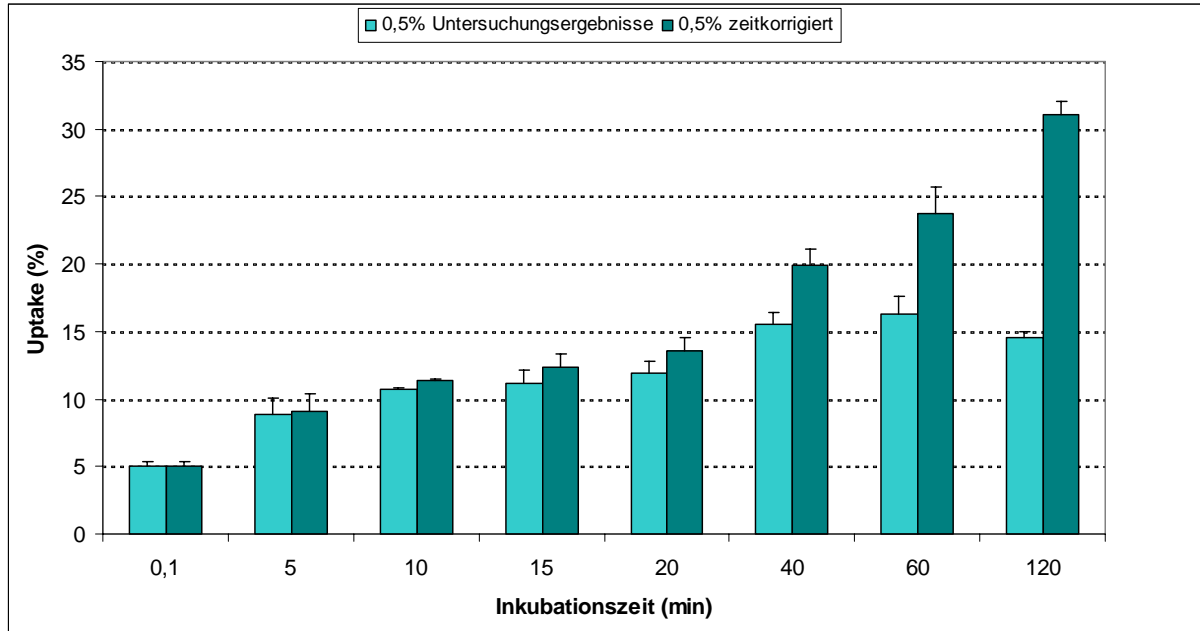


Abb. 14: Uptakewerte der 0,5%-Pellets in Prozent pro Pellet.

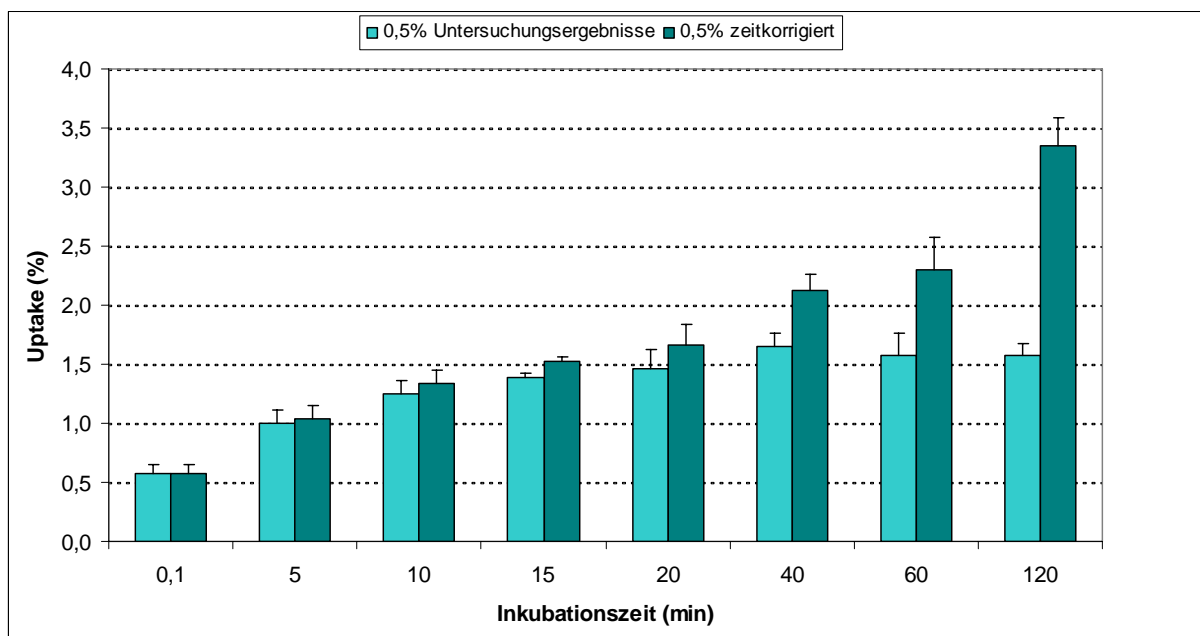


Abb. 15: Uptakewerte der 0,5%-Pellets in Prozent pro Milligramm.

3.3.3. 1%-Pellets:

Ein Uptakemaximum von $12,34 \% \pm 1,8$ wurde nach 40 Minuten Inkubationszeit erreicht. Auf die Masse bezogen bedeutet dies $1,44 \% \pm 0,1$. Auffallend ist hier ein Rückgang des Uptakes nach 10 Minuten Inkubation und ein darauf folgender neuerlicher Anstieg. Dies dürfte jedoch an der Messungengenauigkeit des PTW Curiementors 2 gelegen haben.

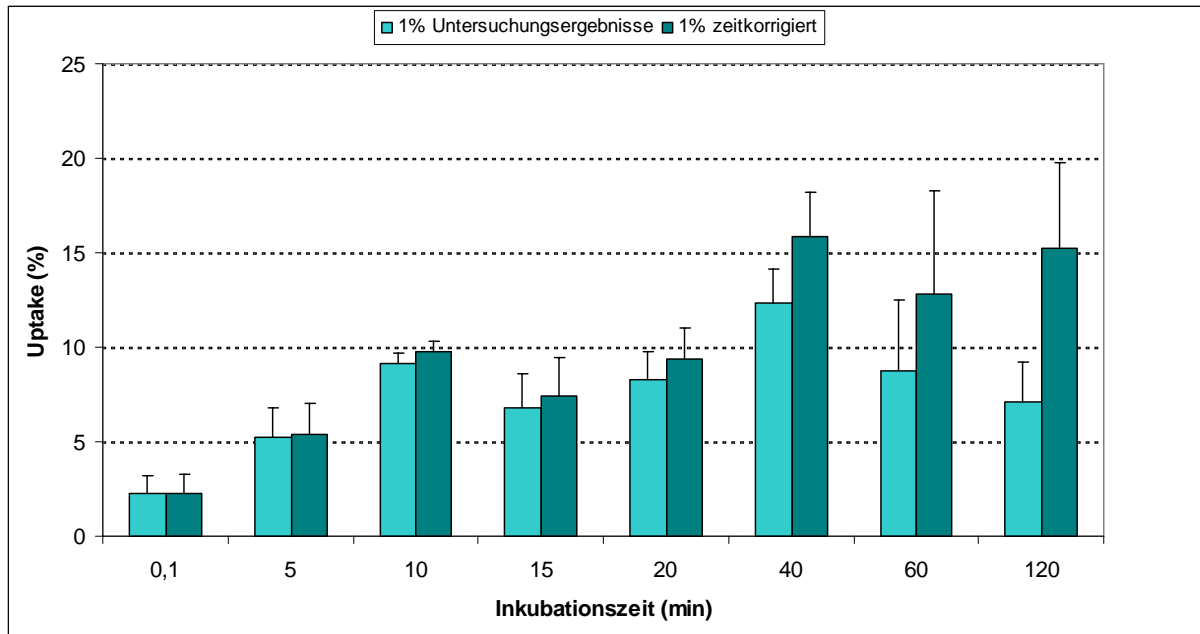


Abb. 16: Uptakewerte der 1%-Pellets in Prozent pro Pellet.

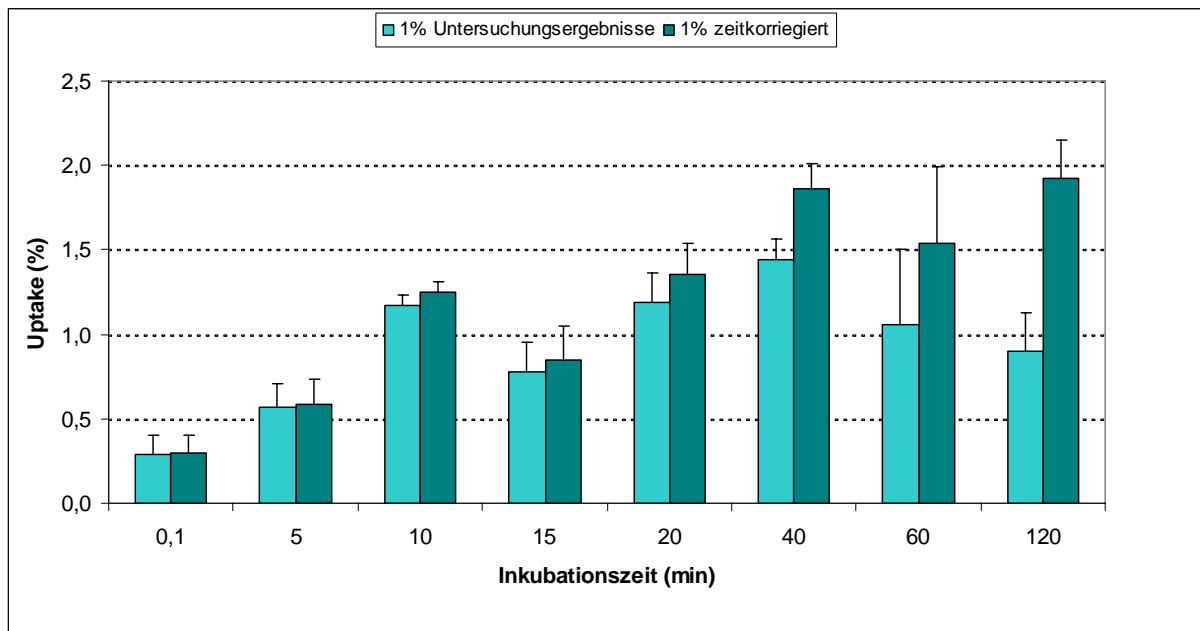


Abb. 17: Uptakewerte der 1%-Pellets in Prozent pro Milligramm.

3.3.4. 2%-Pellets:

Nach 60 Minuten Inkubation war hier das Uptakemaximum pro Pellet erreicht und befand sich bei $13,91 \% \pm 0,5$. Pro Milligramm lag das Uptakemaximum bei $1,57 \% \pm 0,1$.

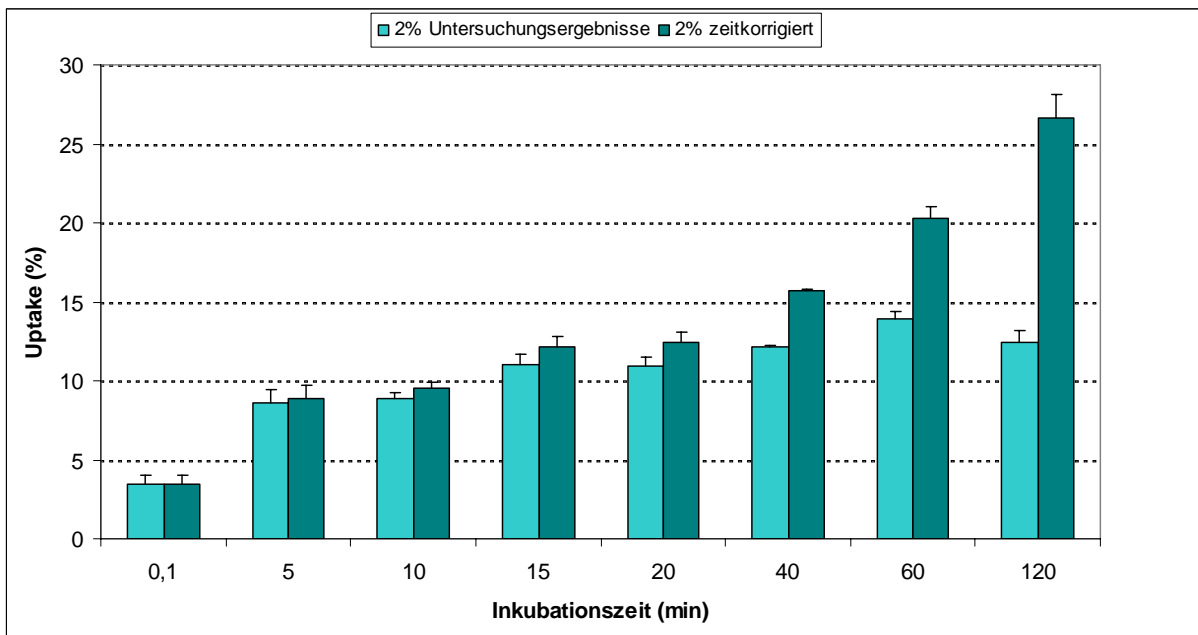


Abb. 18: Uptakewerte der 2%-Pellets in Prozent pro Pellet.

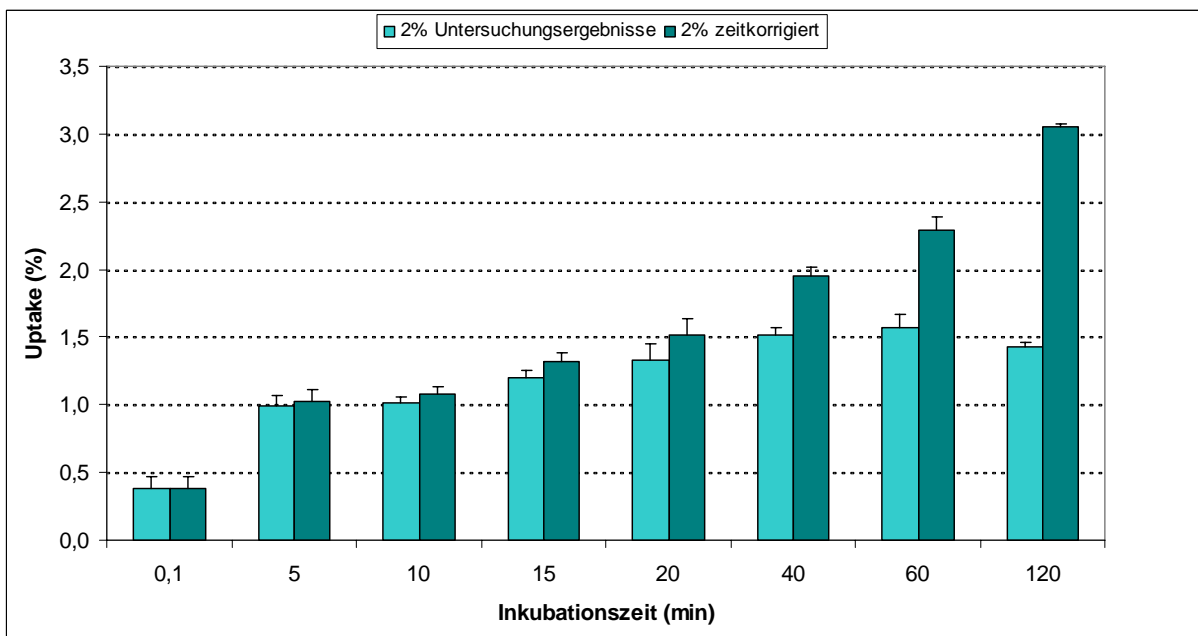


Abb. 19: Uptakewerte der 2%-Pellets in Prozent pro Milligramm.

3.3.5. 3%-Pellets:

Das Uptakemaximum war nach 40 Minuten Inkubationszeit erreicht und lag bei 13,79 %/Pellet $\pm 0,7$ bzw. bei 1,45 %/mg $\pm 0,1$.

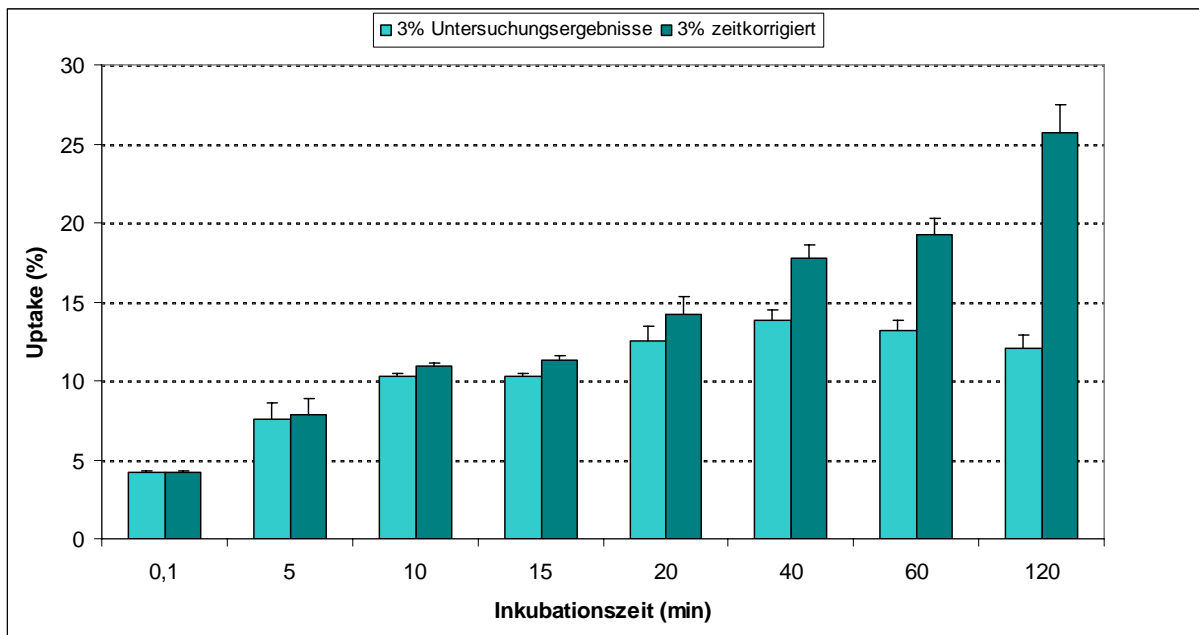


Abb. 20: Uptakewerte der 3%-Pellets in Prozent pro Pellet.

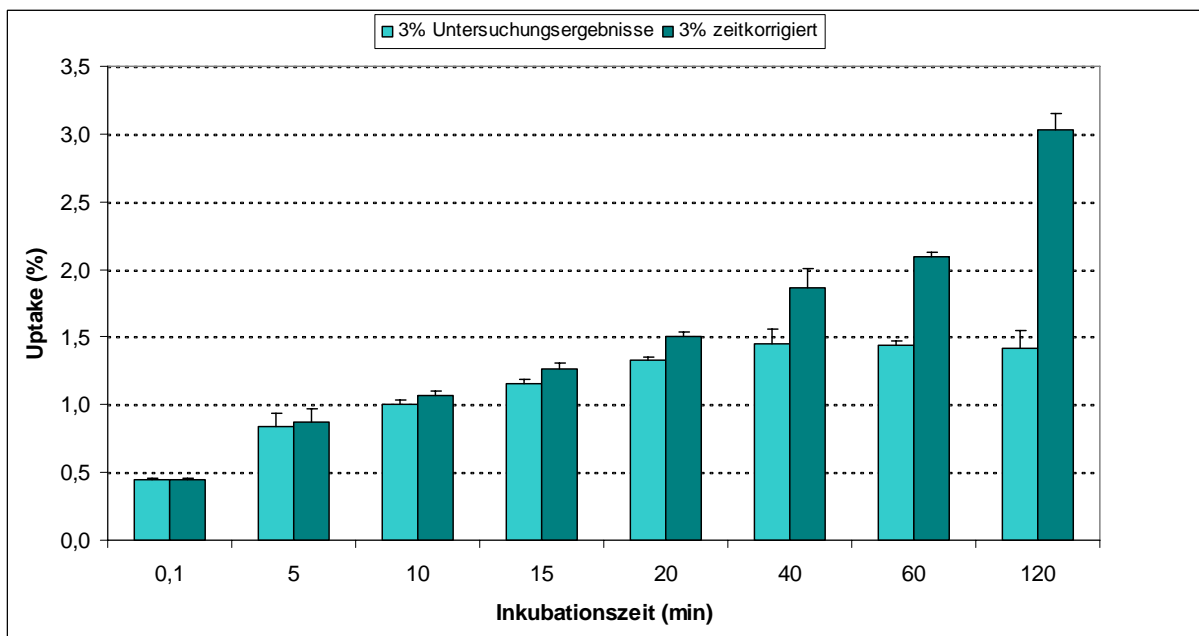


Abb. 21: Uptakewerte der 3%-Pellets in Prozent pro Milligramm.

3.3.6. 4%-Pellets:

Nach 40 Minuten Inkubation wurde das Uptakemaximum pro Pellet erreicht und lag bei $14,99\% \pm 1,3$. Pro Milligramm war das Uptakemaximum allerdings erst nach 60 Minuten mit $1,56\% \pm 0,1$ erreicht.

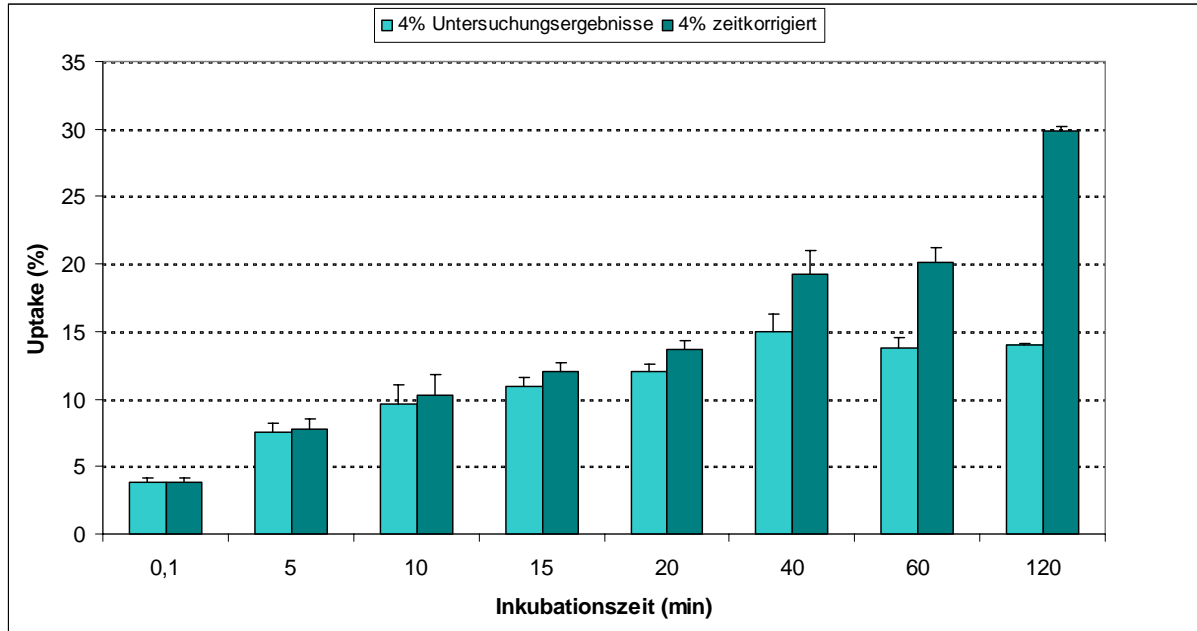


Abb. 22: Uptakewerte der 4%-Pellets in Prozent pro Pellet.

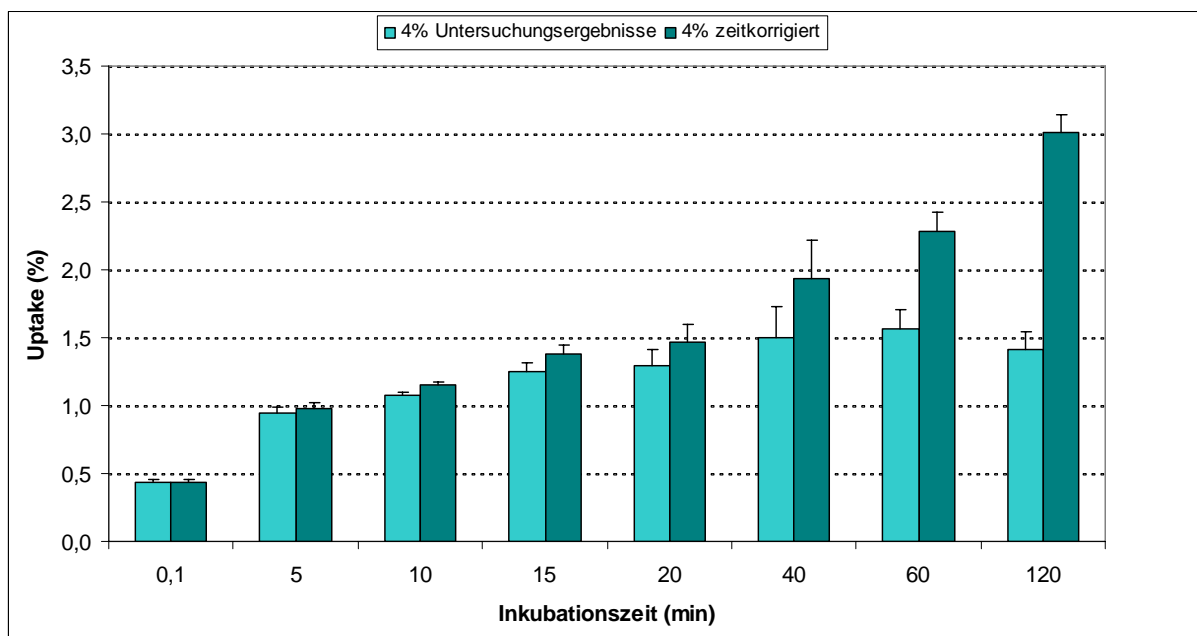


Abb. 23: Uptakewerte der 4%-Pellets in Prozent pro Milligramm.

3.3.7. 5%-Pellets:

Mit 8,61 %/Pellet \pm 0,5 bzw. 1,54 %/mg \pm 0,1 war nach 120 Minuten Inkubation der höchste Wert erreicht.

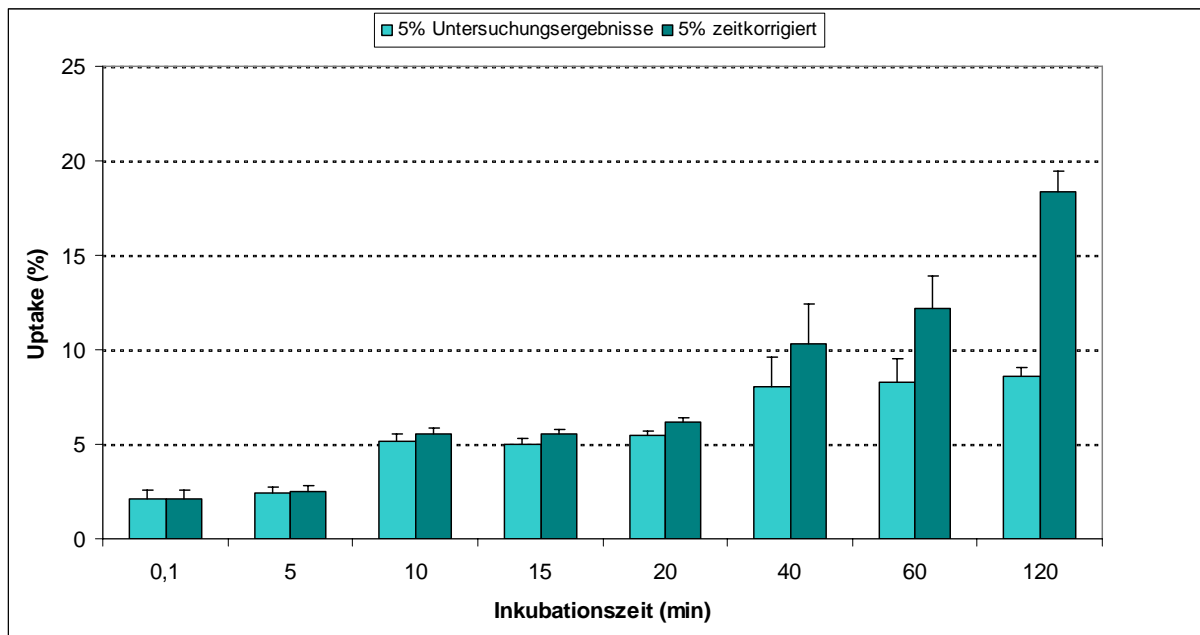


Abb. 24: Uptakewerte der 5%-Pellets in Prozent pro Pellet.

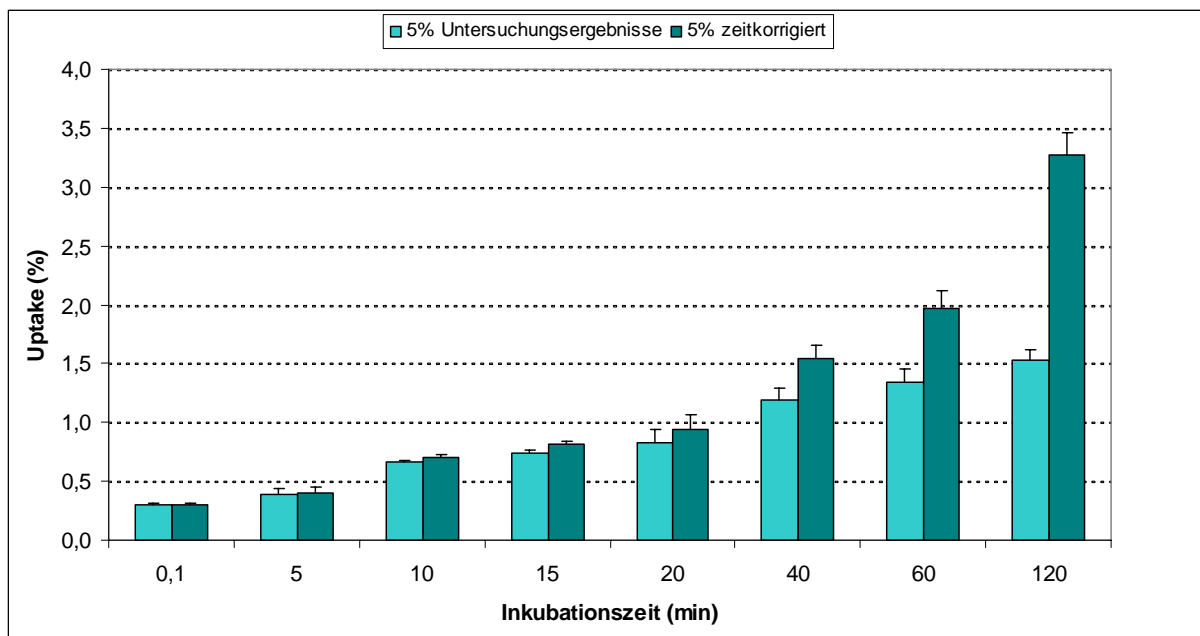


Abb. 25: Uptakewerte der 5%-Pellets in Prozent pro Milligramm.

3.3.8. 30%-Pellets:

Die 30%-Pellets konnten keine brauchbaren Ergebnisse liefern, da sie in den Lösungen nicht beständig waren und zerfallen sind.

3.3.9. Zusammenfassung:

Die Pellets mit 0,5 % Harzanteil hatten nach 60 Minuten Inkubation mit $16,28 \% \pm 1,3$ den höchsten Uptake pro Pellet und mit $1,65 \% \pm 0,1$ nach 40 Minuten auch den höchsten Uptake pro Milligramm.

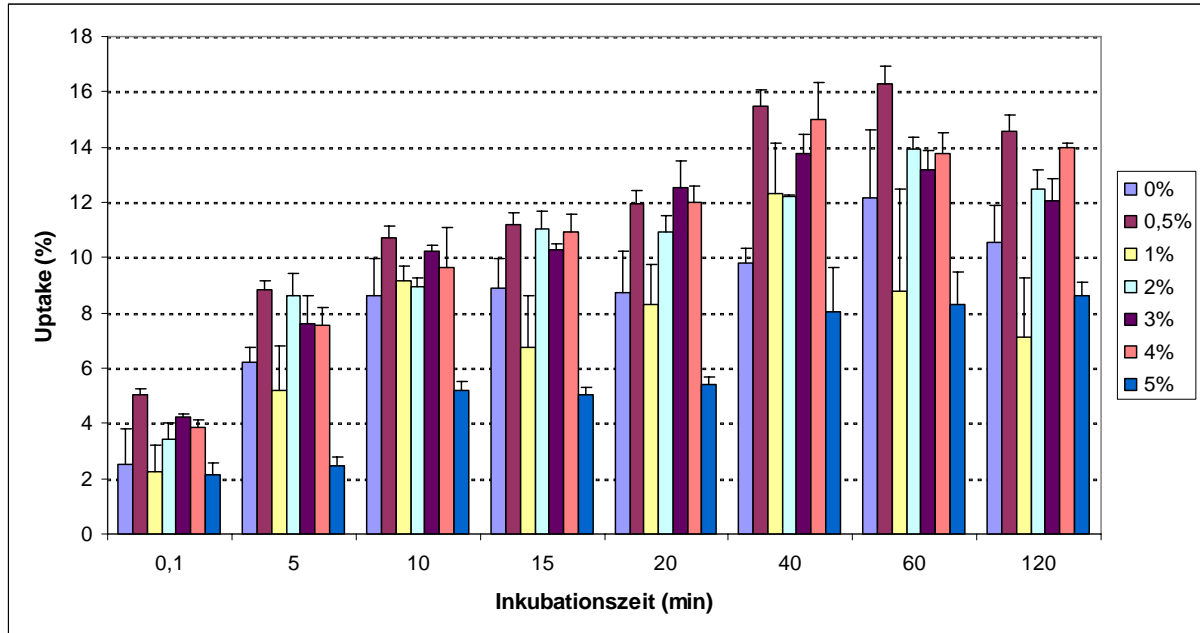


Abb. 26: Uptakewerte der Pellets mit den sieben verschiedenen Harzkonzentrationen in Prozent pro Pellet.

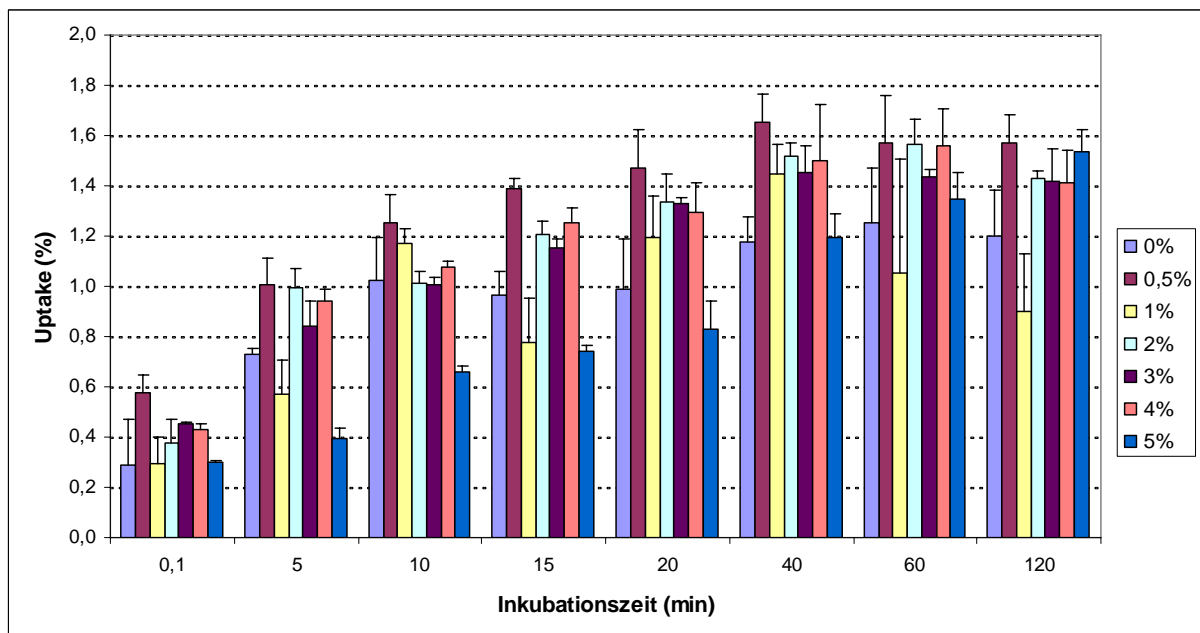


Abb. 27: Uptakewerte der Pellets mit den sieben verschiedenen Harzkonzentrationen in Prozent pro Milligramm.

Nach einer Berechnung mittels ANOVA-Test zeigten sich in der Uptakehöhe pro Pellet signifikante Unterschiede ($P < 0,05$) zwischen den 0%- und 0,5%-Pellets, den 0%- und 5%-Pellets und den 1%- und 3%-Pellets. Die 1%-Pellets unterschieden sich hochsignifikant ($P < 0,01$) zu den 4%-Pellets. Höchst signifikant unterschiedlich ($P < 0,001$) in der Uptakehöhe waren die 0,5% und 1%-Pellets und die 5%-Pellets zu den 0,5%-, 2%-, 3%- und 4%-Pellets.

Der ANOVA-Test der Uptakehöhe pro Milligramm ergab, abgesehen von den 0,5%-Pellets zu den 1%- und 5%- Pellets, welche sich signifikant bzw. hochsignifikant von einander unterschieden, keine weitere signifikanten Unterschiede der einzelnen Harzkonzentrationen (siehe Anhang). Die ursprüngliche Erwartung, dass die Höhe des Harzanteils mit der Uptakehöhe korrelieren würde, konnte somit nicht bestätigt werden.

Zudem konnte teilweise eine starke Streuung innerhalb der Uptakewerte einer Messreihe (Uptake dreier Pellets nach einer bestimmten Inkubationszeit) beobachtet werden. Da auch die reinen Avicelpellets solche Wertstreuungen aufwiesen, ist eine inhomogene Verteilung des Harzes in den Pellets als Ursache auszuschließen. Die Streuung könnte dagegen auf verschiedene Unreinheiten des Ausgangsstoffes Avicel beruhen. Denkbar wären hierbei Kationen oder anionische Austauscher, welche während des Avicel-Herstellungsprozesses den Ausgangsstoff verunreinigen konnten.

3.4. Untersuchung der Reversibilität der ^{18}F -Bindung:

Durch einmaliges Waschen der Pellets mit Acetonitril (AcN) wurde bei den 0%-Pellets $1,30 \% \pm 1,8$ der aufgenommenen Aktivität wieder abgewaschen. Bei den 2%-Pellets gingen $3,22 \% \pm 1,3$ der Aktivität durch das Waschen verloren und bei den 5%-Pellets waren es $5,72 \% \pm 0,2$. Diese Ergebnisse sind nach einer Berechnung mittels ANOVA-Test nicht signifikant unterschiedlich.

Der Aktivitätsverlust der Pellets durch einmaliges Waschen mit Aqua dest. betrug $78,72 \% \pm 2,1$ bei den 0%-Pellets, $74,43 \% \pm 3,0$ bei den 2%-Pellets und war mit $17,73 \% \pm 7,0$ bei den 5%-Pellets am niedrigsten. Hier zeigte eine Berechnung mittels ANOVA-Test einen höchst signifikanten Unterschied der Werte der 5%-Pellets zu den Werten der 2%- und 0%-Pellets (siehe Anhang).

Somit deutet sich an, dass eine spezifische Bindung des $[^{18}\text{F}]$ Fluorid am Anionenaustauscherharz vorliegt, hingegen die Bindung am Avicel unspezifisch ist. Mit steigendem Harzanteil in den Pellets und somit auch mit vermehrt spezifisch gebundenem $[^{18}\text{F}]$ Fluorid (hydrophil) wurde immer weniger Aktivität durch das hydrophile

Lösungsmittel Aqua dest. von den Pellets herunter gewaschen. Weiters konnte auch durch das lipophile Lösungsmittel Acetonitril weitaus weniger Aktivität wieder von den Pellets entfernt werden, als mit dem hydrophilen Lösungsmittel.

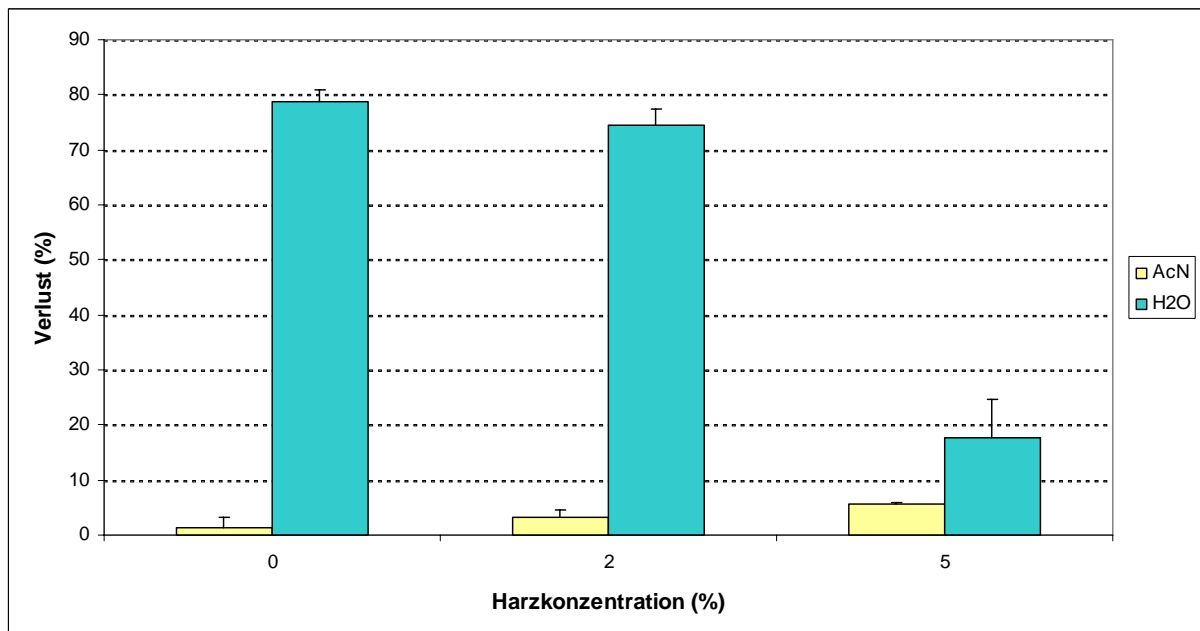


Abb. 28: Prozentualer Verlust an Aktivität durch einmaliges Waschen mit Acetonitril bzw. Aqua dest.

3.5. Untersuchung des Einflusses der Pelletmasse auf den Uptake:

Die mit $4,03 \text{ mm} \pm 0,1$ Durchmesser und einer Oberfläche von $51,09 \text{ mm}^2 \pm 3,6$ größten Pellets wurden mit 400 rpm hergestellt. Sie konnten den höchsten Uptake pro Pellet verzeichnen: $19,40 \% \pm 1,4$ nach 5 Minuten, $28,05 \% \pm 1,8$ nach 10 Minuten und $32,26 \% \pm 0,7$ nach 20 Minuten Inkubation.

Mit 500 rpm erhielt man $3,06 \text{ mm} \pm 0,1$ große Pellets mit einer Oberfläche von $29,43 \text{ mm}^2 \pm 1,5$. Diese erreichten nach 5 Minuten Inkubation $13,56 \% \pm 1,4$ Uptake. Nach 10 Minuten waren es $21,31 \% \pm 1,5$ und $24,31 \% \pm 0,2$ nach 20 Minuten.

Die kleinsten Pellets, mit $2,02 \text{ mm} \pm 0,07$ Durchmesser und einer Oberfläche von $12,83 \text{ mm}^2 \pm 0,8$, waren die bei 600 rpm hergestellten, welche auch für alle übrigen Versuche verwendet wurden. Sie erzielten $7,94 \% \pm 0,4$ nach 5 Minuten Inkubation, $16,86 \% \pm 0,8$ und $20,53 \% \pm 1,0$ nach 10 und 20 Minuten.

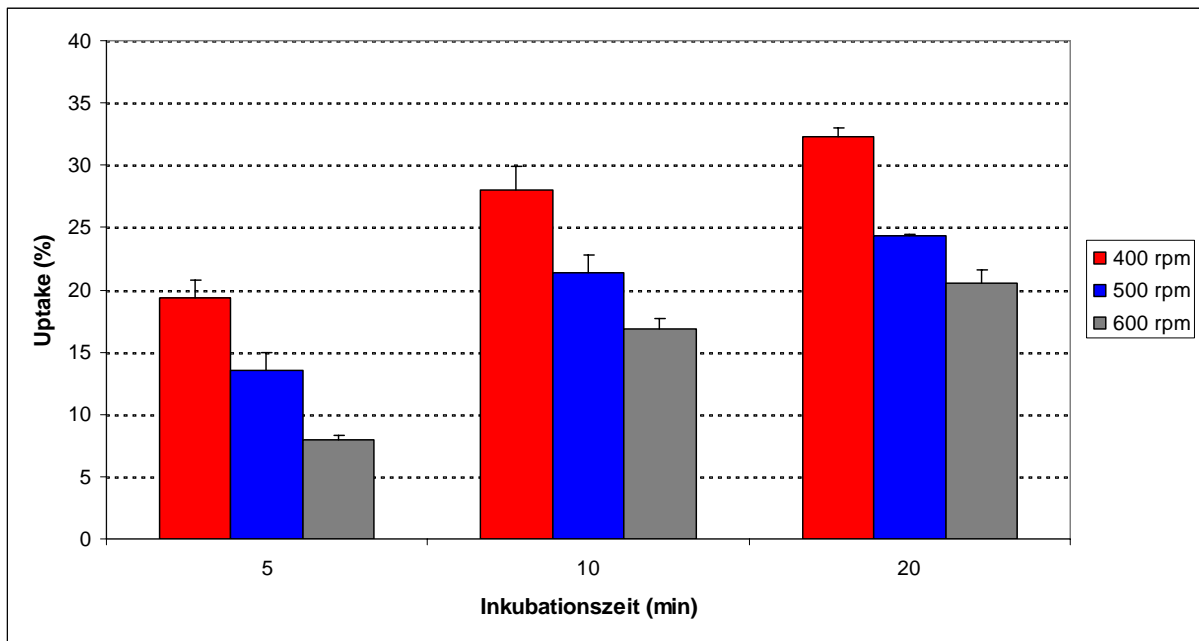


Abb. 29: Uptakewerte der drei verschiedenen Pelletgrößen in Prozent pro Pellet.

Ein anders Bild zeigt sich bei der Betrachtung des Upakes pro Milligramm. Hier konnten die kleinsten Pellets den höchsten Uptake verzeichnen. Dieser lag nach 5 Minuten Inkubation bei $0,88 \% \pm 0,1$, nach 10 Minuten bei $1,77 \% \pm 0,1$ und bei $1,96 \% \pm 0,1$ nach 20 Minuten.

Die mit 500 rpm produzierten Pellets erreichten nach 5 Minuten $0,60 \% \pm 0,0$, $0,99 \% \pm 0,1$ nach 10 Minuten und $1,12 \% \pm 0,0$ nach 20 Minuten Inkubation.

Der Uptake der größten Pellets lag am niedrigsten mit $0,44 \% \pm 0,0$ nach 5 Minuten, $0,63 \% \pm 0,0$ nach 10 Minuten und $0,76 \% \pm 0,0$ nach 20 Minuten Inkubationszeit.

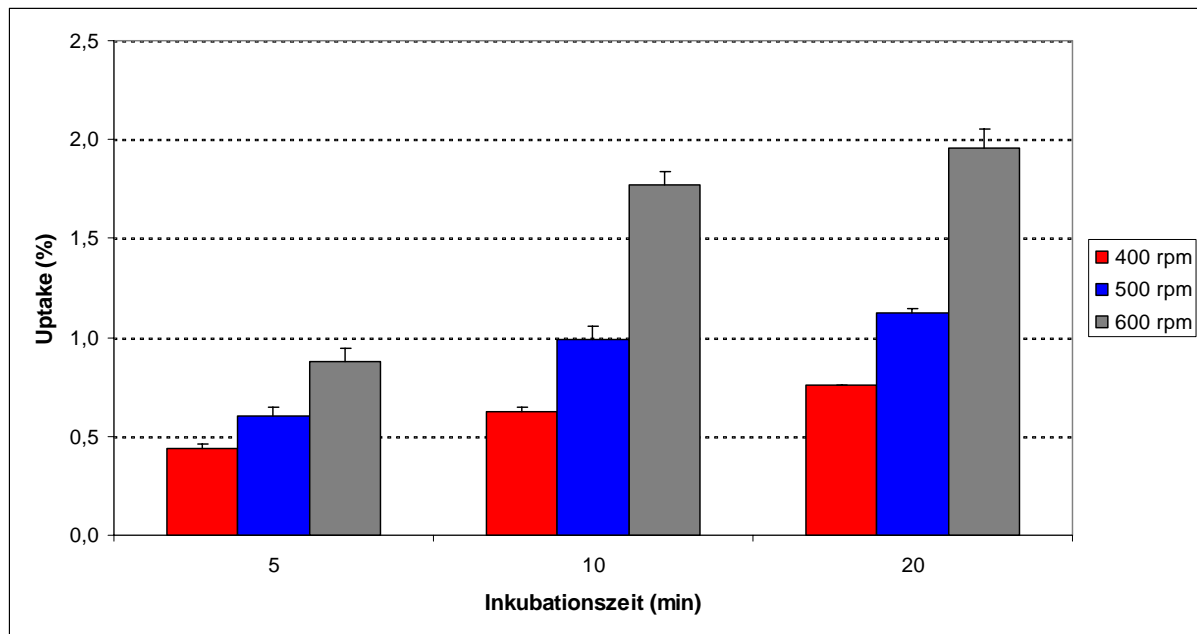


Abb. 30: Uptakewerte der drei verschiedenen Pelletgrößen in Prozent pro Milligramm.

Eine Erklärung für dieses Verhalten findet sich im Verhältnis der Masse zur Oberfläche. Die größten Pellets (400 rpm) haben natürlich auch die größte Oberfläche und somit auch den höchsten Uptake pro Pellet. Hingegen ist bei den kleinsten Pellets (600 rpm) die Masse im Vergleich zur Oberfläche am größten. Somit verzeichnen diese auch den höchsten Uptake pro Milligramm.

Eine Berechnung mittels ANOVA-Test zeigte jeweils zwischen den 600 rpm-Pellets und den zwei übrigen Größen signifikante Unterschiede in der Uptakehöhe pro Milligramm, wobei die 600 rpm-Pellets und die 400 rpm-Pellets höchst signifikant differierten, der Unterschied zwischen den 600 rpm-Pellets und den 500 rpm-Pellets lediglich signifikant war.

Im Uptake pro Pellet gab es nur zwischen den 400 rpm- und den 600 rpm-Pellets einen hochsignifikanten Unterschied (siehe Anhang).

3.6. Abrieb:

Der Abrieb der 0%-Pellets betrug bei 80 % Ventilation nach 30 Minuten 0,49 %. Bei den 5%-Pellets waren es dagegen 3,52 %. Demnach erhöht sich der Abrieb der Pellets mit zunehmendem Harzanteil, bleibt jedoch vernachlässigbar gering.

4. Conclusio:

Es wurde eine schnelle und einfache Methode entwickelt, um Pellets für PEPT radioaktiv zu markieren. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass durch die Verwendung von [^{18}F]Fluorid eine irreversible und effiziente Bindung am Anionenaustauscherharz möglich ist. Ein höherer Harzanteil in den Pellets ermöglicht eine spezifischere Bindung der Aktivität, nicht aber eine signifikante Erhöhung des Uptakes.

Die wesentlichen Voraussetzungen für eine erfolgreiche Anwendung von PEPT wurden nunmehr geschaffen.

5. Erste PEPT-Experimente:

Da die 5%-Pellets die höchste Spezifität der ^{18}F -Bindung verzeichnen konnten, wurde beschlossen diese für die PEPT-Experimente zu verwenden, um auch mit hydrophilen Sprühmitteln im Wirbelschichter experimentieren zu können.

Bislang wurden verschiedene Experimente zur Ermittlung der Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Füllguts in der Wirbelschichtanlage durchgeführt. Der Wirbelschichter wurde mit 60 g Pellets befüllt, wovon 20 Pellets mit der gewünschten Aktivität radioaktiv markiert waren. Nachdem der Wirbelschichter im PET-Scanner positioniert war, wurde mit unterschiedlichen Luftdurchflussgeschwindigkeiten (von 40 % bis 80 %) die Verwirbelung gemessen. Anschließend wurden die Daten mittels mathematisch-physikalischer Verfahren rekonstruiert.

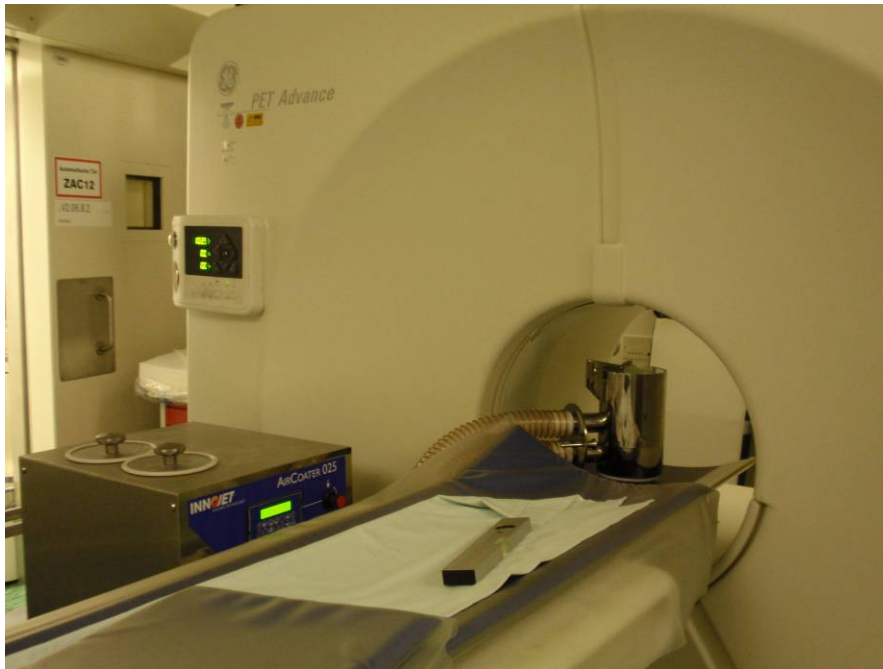


Abb. 31: Wirbelschichter im PET-Scanner.



Abb. 32: Pellets im Wirbelschichter bei 40 % Ventilation.

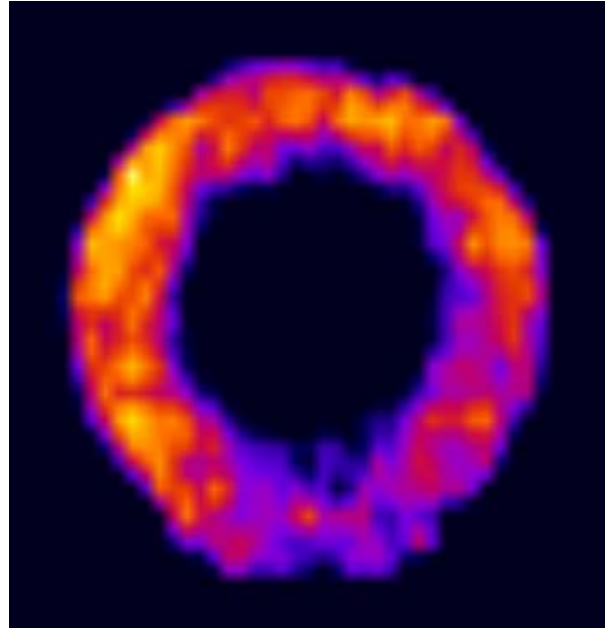
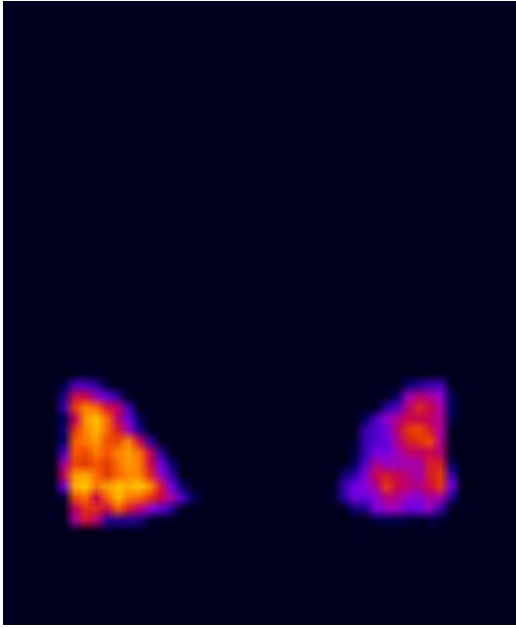


Abb. 33: 20 radioaktiv markierte Pellets (5,68 MBq) bei 40 % Ventilation: axiale (links) und coronale Aufnahme (rechts).

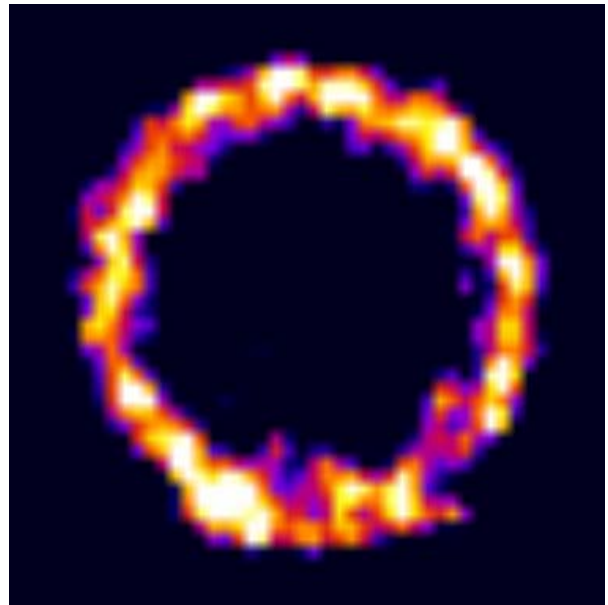
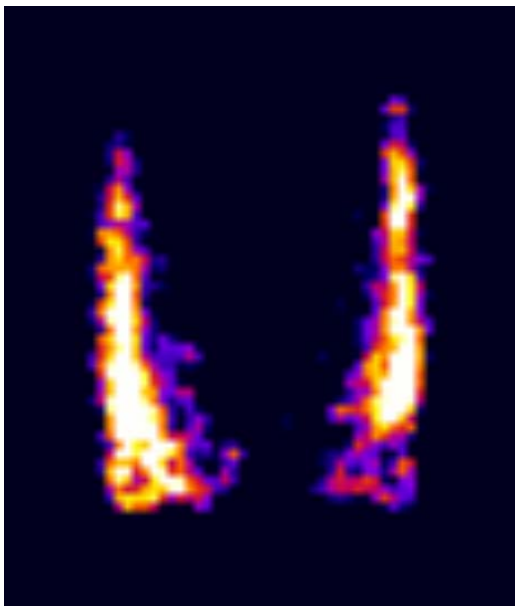


Abb. 34: 20 radioaktiv markierte Pellets (5,68 MBq) bei 70 % Ventilation: axiale (links) und coronale Aufnahme (rechts).

IV. Zusammenfassung:

Titel: Radiopharmazeutisch-technologische Aspekte in der Arzneiformenentwicklung

Hintergrund: Diese Diplomarbeit behandelt zwei radiopharmazeutisch-technologische Methoden: die „Drill and Fill“-Methode und eine Partikel-Markierung mit [^{18}F]Fluorid für zukünftige PEPT (Positron Emission Particle Tracking) Anwendungen.

Erstere ermöglicht eine Visualisierung fester Arzneiformen im Organismus. In eine Tablette wird ein Loch gebohrt, welches anschließend mit einer radioaktiven Flüssigkeit befüllt und mit einem Kleber verschlossen wird. Durch die Radioaktivität lassen sich der Aufenthaltsort und das Verhalten des Arzneimittels im Organismus mittels Szintigraphie beobachten. So können die Arzneiformen auf ihre Sicherheit überprüft werden.

Die Optimierung der Partikel-Markierung dient zukünftigen PEPT-Untersuchungen. Basierend auf PET ist PEPT eine ausgezeichnete Methode, um zum Beispiel neue Wirbelschichtkonstruktionen, welche in der pharmazeutischen Technologie beim Überziehen von festen Arzneiformen eine bedeutende Rolle spielen, zu bewerten. Anhand eines radioaktiv markierten Partikels lässt sich unter anderem die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Füllmaterials in der Wirbelschichtanlage bestimmen. Dazu wird der Wirbelschichter einfach in einen PET-Scanner gestellt.

Methodik: Für die „Drill and Fill“-Methode wurden Filmtabletten mit dem Wirkstoff Mesalazin verwendet. Diese wurden mit einem Proxxon-Modelbaubohrer angebohrt und mit einer $^{99\text{m}}$ Technetium-DTPA Lösung befüllt. Das Bohrloch wurde mit Cyanoacrylat verschlossen und 90 Minuten trocknen gelassen. Anschließend wurde die Aktivität mittels PTW Curiementor 2 vermessen.

Die radioaktiv markierten Partikel waren Pellets, welche aus Avicel und abgestuften Konzentrationen an Anionenaustauscherharz (0 %, 0.5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 % und 5 % [w/w] Harz) bestanden. Die Pellets wurden jeweils mit 300 μl einer Acetonitril-Lösung mit [^{18}F]Fluorid in einem Eppendorfgefäß für 0.1, 5, 10, 15, 20, 40, 60 und 120 Minuten inkubiert. Nach der jeweiligen Inkubationszeit wurden die Pellets getrocknet und anschließend die durch das Pellet aufgenommene Aktivität in einem PTW Curiementor 2 gemessen. Um die Reversibilität der ^{18}F -Bindung zu untersuchen, wurden die bereits inkubierten Pellets mit einem lipophilen (Acetonitril) bzw. einem hydrophilen Lösungsmittel (Wasser) gewaschen, getrocknet und vermessen. Die Einflussnahme der

Pelletmasse auf den Uptake wurde anhand drei verschiedener Pelletgrößen untersucht. Die Pellets wurden wie oben beschrieben inkubiert.

Ergebnisse: „Drill and Fill“: In das Bohrloch der Tabletten konnten $21,92 \mu\text{l} \pm 2,1$ der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA Lösung eingefüllt werden. Die verbliebene Hülle wurde durch das Bohren und Füllen nicht beschädigt, wie im Dissolutionstest festgestellt wurde. Die Aktivität nach dem Trocknen betrug $2,77 \text{ MBq} \pm 0,4$.

Partikel-Markierung: Nach einer Berechnung mittels ANOVA-Test zeigten sich im Allgemeinen keine signifikanten Unterschiede in der Uptakehöhe zwischen den Pellets unterschiedlicher Harzkonzentration. Die Uptakemaxima von ^{18}F -Fluorid an Pellets lagen zwischen 1,3 bis 1,7 %/mg bzw. 8,6 bis 16,3 %/Pellet. Unterschiede zwischen den einzelnen Harzkonzentrationen zeigten sich jedoch bei der Untersuchung auf Reversibilität der ^{18}F -Bindung. Hier ließ sich mit steigendem Harzanteil immer weniger Aktivität durch Wasser verdrängen. Das Waschen mit Acetonitril zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die Resultate der Untersuchung des Einflusses der Pelletmasse auf den Uptake zeigten den höchsten Uptake pro Pellet bei den größten Pellets. Hingegen lag bei den kleinsten Pellets der höchste Uptake pro Milligramm.

Schlussfolgerungen: Anhand der Versuche im Dissolutionstester hat sich gezeigt, dass die mit der „Drill and Fill“-Methode markierten Tabletten durchaus für klinische Studien eingesetzt werden können. Die dabei gestellten qualitativen Vorgaben wurden vollständig erfüllt.

Es wurde weiters eine schnelle und einfache Methode entwickelt, Pellets für PEPT radioaktiv zu markieren. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass durch die Verwendung von ^{18}F -Fluorid eine irreversible und effiziente Bindung am Harz möglich ist. Ein höherer Harzanteil in den Pellets ermöglicht eine spezifischere Bindung der Aktivität, nicht aber eine signifikante Erhöhung des Uptakes. Die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Anwendung von PEPT wurden nunmehr geschaffen.

Literaturverzeichnis:

- [1] <http://www.klinik.uni-wuerzburg.de/img/ejbfile/Kursus.pdf?id=52> (Jänner 2009)
- [2] Mitterhauser M. Vorlesungsskriptum zu Radiopharmazie. 2006
- [3] Antoch G, Bockisch A, Forsting M. PET/CT in der Onkologie. Radiologie up2date. 2004;4:355-370.
- [4] http://www.fz-juelich.de/zel/zel_bildgebung_beschreibung (Jänner 2009)
- [5] http://leifi.physik.uni-muenchen.de/web_ph09_g8/umwelt_technik/02teilchenbeschl/zyklotron.htm (Jänner 2009)
- [6] http://sympol3.charite.de/docent/cds/strsch_grund/Radionuklidgenerator_02.htm (Jänner 2009)
- [7] Perkins AC, Wilson CG, Frier M, Vincent RM, Blackshaw PE, Danserau RJ, Juhlin KD, Bekker PJ, Spiller RC. Esophageal transit of risedronate cellulose-coated tablet and gelatin capsule formulations. International Journal of Pharmaceutics. 1999;186:169-175.
- [8] Wilding I. Bioequivalence testing for locally acting gastrointestinal products: what role for gamma scintigraphy? The Journal of Clinical Pharmacology. 2002;42:1200-1210.
- [9] Lennecke K, Beinicke SM, Hagel K, Grasmäder K, Liekweg A. Therapie-Profil. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. 2. Auflage. 2006, S. 109f. u. S. 474ff.
- [10] Burger A, Wachter H. Hunnius. Pharmazeutisches Wörterbuch. Walter de Gruyter Berlin. 9. Auflage. 2004, S. 545f.
- [11] <http://www.████.com/pdf/us-████.pdf> (Juli 2008)
- [12] Burger A, Wachter H. Hunnius. Pharmazeutisches Wörterbuch. Walter de Gruyter Berlin. 9. Auflage. 2004, S. 1476f.
- [13] <http://www.online.uni-marburg.de/nukleus/radiopharmaka.html> (August 2008)
- [14] Bauer KH, Frömming K-H, Führer C. Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. 8. Auflage. 2006, S. 314 u. 344.
- [15] Parker DJ, Broadbent CJ, Fowles P, Hawkesworth MR, McNeil PA. Positron emission particle tracking - a technique for studying flow within engineering equipment. Nuclear Instruments and Methods A. 1993;326:592-607.

- [16] Forrest S, Bridgwater J, Mort PR, Litster J, Parker DJ. Flow patterns in granulating systems. *Powder Technology*. 2003;130:91-96.
- [17] Lim S-Y, Davidson JF, Forster RN, Parker DJ, Scott DM, Seville JPK. Avalanching of granular material in a horizontal slowly rotating cylinder PEPT studies. *Powder Technology*. 2003;138:25-30.
- [18] Fan X, Parker DJ, Smith MD. Enhancing ^{18}F uptake in a single particle for positron emission particle tracking through modification of solid surface chemistry. *Nuclear Instruments & Methods In Physics Research*. 2006;A558:542-546.
- [19] Hüttlin, H.: WO2006027009 (2006)
- [20] Hüttlin, H.: EP0914870 (1999)
- [21] Hüttlin, H.: WO06027009 (2006)
- [22] Bauer KH, Frömming K-H, Führer C. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. 8. Auflage. 2006, S. 174f.
- [23] Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G. Efficient Stereospecific Synthesis of No-Carrier-Added 2- ^{18}F -Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Using Aminopolyether Supported Nucleophilic Substitution. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1986;27:235-238.

Anhang:

Rohdaten:

Nr.	µl	MBq	loss mg	loss %
A1	24	3,1	29,36	2,67
2	23	3	29,37	2,67
3	17	2,2	29,12	2,66
4	20	2,7	28,89	2,64
5	16	3	29,14	2,67
6	15	2	29,54	2,73
7	23	2	28,78	2,62
8	21	2,9	28,95	2,67
9	23	2,9	29,35	2,68
10	21	2,9	29,42	2,71
11	21	2,7	29,25	2,67
12	23	2,9	28,81	2,64
13	23	3,2	28,9	2,66
14	21	3,1	29,19	2,66
15	22	3	28,94	2,63
16	19	3	29,2	2,68
17	23	2,8	28,82	2,62
18	22	2,8	29,53	2,71
19	23	3,2	28,59	2,68
20	22	2,8	28,66	2,62
21	23	3,1	28,93	2,66
22	22	3	28,41	2,62
23	23	3,2	29,14	2,63
24	22	3	28,28	2,62
25	23	3,1	28,67	2,65
26	22	3	28,64	2,64
27			28,7	2,62
28	22	2,9	28,28	2,61
29	22	3	29,67	2,68
30	23	2,9	29,05	2,63
31	21	3	28,93	2,63
32	21	3	28,88	2,6
33	23	3	28,66	2,65
34	23	3	28,58	2,63
35	24	3,1	29,37	2,68
36	23	3,1	29,41	2,68
37	20	2,7	28,76	2,61
38	22	3	28,42	2,62
39	22	3	28,8	2,64
40	22	3	28,54	2,62
B1	25	3,2	28,5	2,63
2	19	2,2	28,36	2,62
3	23	3	28,34	2,59
4	25	1,1	28,29	2,61
5	22	2,8	28,86	2,62
6	23	2,9	28,57	2,62
7	22	2,9	28,39	2,58
8	23	2,8	28,1	2,58
9	19	2	28,8	2,64
10	23	2,9	28,46	2,64
11	20	2,4	28,66	2,62
12	20	2,4	28,16	2,58
13	18	2,3	28,48	2,63
14	22	2,8	28,52	2,63
15	22	2,8	28,72	2,59
16	19	1,2	28,3	2,63
17	22	3,1	28,21	2,6
18	24	3	28,62	2,6
19	19	2,1	28,22	2,62
20	19	2,2	28,34	2,6
21	17	2	28,09	2,59
22	25	3,5	28,43	2,66
23	21	3	28,63	2,65
24	25	3,1	29,26	2,65
25	24	3,1	28,82	2,64
26	24	3	28,52	2,61
27	22	2,6	28,76	2,62
28	23	2,8	28,9	2,63
29	24	2,9	28,53	2,59
30	24	3	28,41	2,64
31	25	2,2	29,87	2,79
32	22	2,8	28,56	2,58
33	25	3	28,98	2,63
34	23	2,8	28,87	2,63
35	23	2,8	28,41	2,59
36			30,63	2,82
37	18	2,3	28,13	2,59
38	24	2,8	28,43	2,61
39	22	2,9	29,14	2,67
40	25	2,1	28,48	2,61
MW	21,9230769	2,77051282	28,7835	2,638
STABWN	2,14696704	0,42580511	0,44808788	0,04151506

Tabelle 1: Auswertung des „Drill and Fill“ Versuchs.

0% 1

µl	Probennr	zeit (min)	Aakt (MBq)	Pellet mg	Akt MBq/Pellet	Uptake (%/Pellet)	Uptake zeitkorrigiert (%/Pellet)	Akt pellet norm.(MBq/ mg)	Akt pellet zeitkorrigiert (MBq/mg)	Uptake norm (%/mg)	Uptake norm zeitkorrigiert (%/mg)
300	22	0,5	11,38	7,45	0,05	0,439	0,441	0,007	0,007	0,059	0,059
300	23	0,5	13,5	10,49	0,22	1,630	1,635	0,021	0,021	0,155	0,156
300	24	0,5	13,43	9,65	0,35	2,606	2,614	0,036	0,036	0,270	0,271
300	10	5	31,06	6,69							
300	25	5	29,12	11,44							
300	12	5	28,66	9,04							
300	16	10	18,62	7,82	1,13	6,069	6,465	0,145	0,154	0,776	0,827
300	17	10	16,1	9,61	1,53	9,503	10,123	0,159	0,170	0,989	1,053
300	18	10	15,66	7,78	1,23	7,854	8,367	0,158	0,168	1,010	1,075
300	19	15	15,12	9,91	1,23	8,135	8,944	0,124	0,136	0,821	0,902
300	20	15	14,64	8,91	1,33	9,085	9,988	0,149	0,164	1,020	1,121
300	21	15	13,99	8,66	1,23	8,792	9,666	0,142	0,156	1,015	1,116
300	13	20	19,01	9,27	1,92	10,100	11,460	0,207	0,235	1,090	1,236
300	14	20	18,23	8,98	1,6	8,777	9,959	0,178	0,202	0,977	1,109
300	15	20	15,79	9,82	1,11	7,030	7,977	0,113	0,128	0,716	0,812
300	7	40	31,56	7,34							
300	8	40	31,85	9,56							
300	9	40	31,63	8,37							
300	4	60	32,19	8,71							
300	5	60	30,64	9,74	3,45	11,260	16,450	0,354	0,517	1,156	1,689
300	6	60	31,64	9,6	3,91	12,358	18,055	0,407	0,595	1,287	1,881
300	1	120	32,35	8,53	3,26	10,077	21,510	0,382	0,816	1,181	2,522
300	2	120	30,64	8,72	3,16	10,313	22,014	0,362	0,774	1,183	2,525
300	3	120	31,27	10,17	3,36	10,745	22,935	0,330	0,705	1,057	2,255

Tabelle 2: Inkubationsreihe (1) der 0%-Pellets.

0% 2

ul	Probennr	zeit (min)	Aakt (MBq)	Pellet mg	Akt MBq/Pellet	Uptake (%/Pellet)	Uptake zeitkorrigiert (%/Pellet)	Akt pellet norm.(MBq/mg)	Akt pellet zeitkorrigiert (MBq/mg)	Uptake norm (%/mg)	Uptake norm zeitkorrigiert (%/mg)
300	26	0,5	51,23	9,67	1,31	2,557	2,565	0,135	0,136	0,264	0,265
300	27	0,5	50,87	9,27	1,66	3,263	3,274	0,179	0,180	0,352	0,353
300	28	0,5	41,63	7,23	1,91	4,588	4,603	0,264	0,265	0,635	0,637
300	47	5	21,92	9,18	1,53	6,980	7,204	0,167	0,172	0,760	0,785
300	48	5	21,49	8,1	1,26	5,863	6,051	0,156	0,161	0,724	0,747
300	49	5	21,29	8,17	1,23	5,777	5,963	0,151	0,155	0,707	0,730
300	38	10	35,36	8,71	3,08	8,710	9,279	0,354	0,377	1,000	1,065
300	39	10	34,06	7,45	3,44	10,100	10,759	0,462	0,492	1,356	1,444
300	40	10	33,32	9,42	3,17	9,514	10,134	0,337	0,358	1,010	1,076
300	44	15	24,87	7,83	1,99	8,002	8,797	0,254	0,279	1,022	1,124
300	45	15	24,45	9,54	1,97	8,057	8,858	0,206	0,227	0,845	0,929
300	46	15	23,96	10,43	2,67	11,144	12,251	0,256	0,281	1,068	1,175
300	41	20	27,55	7,38	2,59	9,401	10,667	0,351	0,398	1,274	1,445
300	42	20	26,38	9,41	2,78	10,538	11,958	0,295	0,335	1,120	1,271
300	43	20	26,63	8,66	1,75	6,572	7,457	0,202	0,229	0,759	0,861
300	35	40	37,63	7,77	3,44	9,142	11,770	0,443	0,570	1,177	1,515
300	36	40	37,11	7,73	3,72	10,024	12,907	0,481	0,620	1,297	1,670
300	37	40	35,94	9,82	3,7	10,295	13,255	0,377	0,485	1,048	1,350
300	32	60	37,98	9,57	3,91	10,295	15,041	0,409	0,597	1,076	1,572
300	33	60	36,48	10,15	6,13	16,804	24,550	0,604	0,882	1,656	2,419
300	34	60	36,12	9,08	3,62	10,022	14,642	0,399	0,582	1,104	1,613
300	29	120	37,45	8,37	3,51	9,372	20,006	0,419	0,895	1,120	2,390
300	30	120	34,54	8,94	3,3	9,554	20,393	0,369	0,788	1,069	2,281
300	31	120	36,25	8,34	4,83	13,324	28,440	0,579	1,236	1,598	3,410

Tabelle 3: Inkubationsreihe (2) der 0%-Pellets.

0,5%

µl Probennr	zeit (min)	Aakt (MBq)	Pellet mg	Akt MBq/Pellet	Uptake (%/Pellet)	Uptake zeitkorrigiert (%/Pellet)	Akt pellet norm. (MBq/mg)	Akt pellet zeitkorrigiert (MBq/mg)	Uptake norm (%/mg)	Uptake norm zeitkorrigiert (%/mg)
300	89	0,5	16,08	7,97	0,86	5,348	5,365	0,108	0,108	0,671
300	90	0,5	15,46	10,33	0,81	5,239	5,256	0,078	0,079	0,507
300	91	0,5	15,46	8,42	0,71	4,592	4,607	0,084	0,085	0,545
300	86	5	17,46	7,95	1,58	9,049	9,340	0,199	0,205	1,138
300	87	5	16,84	10,19	1,72	10,214	10,542	0,169	0,174	1,002
300	88	5	16,58	8,33	1,2	7,238	7,470	0,144	0,149	0,869
300	77	10	27,95	7,98	3,03	10,841	11,548	0,380	0,404	1,358
300	78	10	27,62	9,74	2,93	10,608	11,300	0,301	0,320	1,089
300	79	10	26,52	8,22	2,84	10,709	11,407	0,345	0,368	1,303
300	83	15	19,75	8,99	2,46	12,456	13,694	0,274	0,301	1,386
300	84	15	19,18	7,62	2,1	10,949	12,037	0,276	0,303	1,437
300	85	15	18,95	7,57	1,93	10,185	11,197	0,255	0,280	1,345
300	80	20	22,37	7,53	2,54	11,354	12,884	0,337	0,383	1,508
300	81	20	21,64	10,45	2,85	13,170	14,944	0,273	0,309	1,260
300	82	20	21,11	6,92	2,39	11,322	12,847	0,345	0,392	1,636
300	74	40	29,83	9,4	4,78	16,024	20,632	0,509	0,655	1,705
300	75	40	29,52	10,83	4,8	16,260	20,936	0,443	0,571	1,501
300	76	40	28,63	8,07	4,05	14,146	18,214	0,502	0,646	1,753
300	71	60	29,9	11,4	5,13	17,157	25,066	0,450	0,657	1,505
300	72	60	29,93	12,48	5,16	17,240	25,188	0,413	0,604	1,381
300	73	60	28,83	7,89	4,16	14,429	21,081	0,527	0,770	1,829
300	68	120	29,87	8,69	4,39	14,697	31,371	0,505	1,078	1,691
300	69	120	29,58	9,44	4,45	15,044	32,111	0,471	1,006	1,594
300	70	120	28,94	9,82	4,04	13,960	29,797	0,411	0,878	1,422
										3,034

Tabelle 4: Inkubationsreihe der 0,5%-Pellets.

1%

µl	Probennr	zeit (min)	Aakt (MBq)	Pellet mg	Akt MBq/Pellet	Uptake (%/Pellet)	Uptake zeitkorrigiert (%/Pellet)	Akt pellet norm.(MBq/ mg)	Akt pellet zeitkorrigiert (MBq/mg)	Uptake norm (%/mg)	Uptake norm zeitkorrigiert (%/mg)
300	1	0,5	50,32	7,6	0,8	1,590	1,590	0,105	0,106	0,209	0,210
300	3	0,5	39,38	8,13	1,43	3,631	3,631	0,176	0,176	0,447	0,448
300	3	0,5	35,79	7,21	0,57	1,593	1,593	0,079	0,079	0,221	0,222
300	4	5	26,38	8,02	0,81	3,071	3,169	0,101	0,104	0,383	0,395
300	5	5	25,57	9,02	1,45	5,671	5,853	0,161	0,166	0,629	0,649
300	6	5	25,25	9,81	1,74	6,891	7,112	0,177	0,183	0,702	0,725
300	7	10	45,16	7,06	3,92	8,680	9,246	0,555	0,591	1,229	1,310
300	8	10	43,36	7,48	3,86	8,902	9,483	0,516	0,550	1,190	1,268
300	9	10	42,64	9,05	4,21	9,873	10,517	0,465	0,496	1,091	1,162
300	10	15	30,22	8,21	1,31	4,335	4,766	0,160	0,175	0,528	0,580
300	11	15	30,21	9,26	2,64	8,739	9,608	0,285	0,313	0,944	1,038
300	12	15	28,57	8,52	2,07	7,245	7,966	0,243	0,267	0,850	0,935
300	13	20	34,3	6,37	2,66	7,755	8,800	0,418	0,474	1,217	1,381
300	14	20	33,72	7,42	3,46	10,261	11,643	0,466	0,529	1,383	1,569
300	15	20	32,5	7,01	2,22	6,831	7,751	0,317	0,359	0,974	1,106
300	16	40	49,07	7,59	4,84	9,863	12,700	0,638	0,821	1,300	1,673
300	17	40	47,34	9,77	6,66	14,068	18,114	0,682	0,878	1,440	1,854
300	18	40	46,97	8,22	6,15	13,093	16,859	0,748	0,963	1,593	2,051
300	19	60	49,28	7,59	2,14	4,343	6,344	0,282	0,412	0,572	0,836
300	20	60	47,54	9,11	4,05	8,519	12,446	0,445	0,650	0,935	1,366
300	21	60	46,85	8,11	6,3	13,447	19,646	0,777	1,135	1,658	2,422
300	22	120	50,84	8,04	2,72	5,350	11,420	0,338	0,722	0,665	1,420
300	23	120	47,37	8,38	4,79	10,112	21,584	0,572	1,220	1,207	2,576
300	24	120	46,14	7,17	2,75	5,960	12,722	0,384	0,819	0,831	1,774

Tabelle 5: Inkubationsreihe der 1%-Pellets.

2%

µl	Probennr	zeit (min)	Aakt (MBq)	Pellet mg	Akt MBq/Pellet	Uptake (%/Pellet)	Uptake zeitkorrigiert (%/Pellet)	Akt pellet norm. (MBq/mg)	Akt pellet zeitkorrigiert (MBq/mg)	Uptake norm (%/mg)	Uptake norm zeitkorrigiert (%/mg)
300	1	0,5	84,8	10,4	2,18	2,571	2,571	0,210	0,210	0,247	0,248
300	2	0,5	50,9	8,89	2,01	3,949	3,949	0,226	0,227	0,444	0,446
300	3	0,5	50,81	8,54	1,91	3,759	3,771	0,224	0,224	0,440	0,442
300	22	5	27,85	10,93	2,72	9,767	10,080	0,249	0,257	0,894	0,922
300	23	5	26,74	8,2	2,2	8,227	8,491	0,268	0,277	1,003	1,036
300	24	5	27	7,27	2,13	7,889	8,142	0,293	0,302	1,085	1,120
300	13	10	45,49	8,9	4,26	9,365	9,976	0,479	0,510	1,052	1,121
300	14	10	43,63	9,36	3,86	8,847	9,424	0,412	0,439	0,945	1,007
300	15	10	41,94	8,22	3,59	8,560	9,118	0,437	0,465	1,041	1,109
300	19	15	31,24	10,29	3,64	11,652	12,810	0,354	0,389	1,132	1,245
300	20	15	30,8	9,23	3,47	11,266	12,386	0,376	0,413	1,221	1,342
300	21	15	29,91	8,08	3,04	10,164	11,174	0,376	0,414	1,258	1,383
300	16	20	35,95	8,99	3,91	10,876	12,341	0,435	0,494	1,210	1,373
300	17	20	34,29	6,9	3,5	10,207	11,582	0,507	0,576	1,479	1,679
300	18	20	33,52	8,86	3,91	11,665	13,236	0,441	0,501	1,317	1,494
300	10	40	49,35	8,3	5,96	12,077	15,550	0,718	0,925	1,455	1,873
300	11	40	46,8	7,79	5,75	12,286	15,819	0,738	0,950	1,577	2,031
300	12	40	47,12	8,02	5,76	12,224	15,739	0,718	0,925	1,524	1,962
300	7	60	49,04	8,5	6,5	13,254	19,365	0,765	1,117	1,559	2,278
300	8	60	47	9,78	6,67	14,191	20,734	0,682	0,996	1,451	2,120
300	9	60	46,57	8,46	6,65	14,280	20,862	0,786	1,148	1,688	2,466
300	4	120	50,01	9,32	6,73	13,457	28,725	0,722	1,541	1,444	3,082
300	5	120	47,24	8,68	5,7	12,066	25,755	0,657	1,402	1,390	2,967
300	6	120	46,12	8,19	5,49	11,904	25,408	0,670	1,431	1,453	3,102

Tabelle 6: Inkubationsreihe der 2%-Pellets.

3%

µl Probennr	zeit (min)	Aakt (MBq)	Pellet mg	Akt MBq/Pellet	Uptake (%/Pellet)	Uptake zeitkorrigiert (%/Pellet)	Akt pellet norm.(MBq/ mg)	Akt pellet zeitkorrigiert (MBq/mg)	Uptake norm (%/mg)	Uptake norm zeitkorrigiert (%/mg)
300	25	0,5	14,46	9,17	0,6	4,149	4,163	0,065	0,066	0,452
300	5	0,5	14,71	9,6	0,62	4,215	4,228	0,065	0,065	0,439
300	3	0,5	14,51	9,41	0,63	4,342	4,356	0,067	0,067	0,461
300	22	5	16,09	9,14	1,17	7,272	7,505	0,128	0,132	0,796
300	23	5	15,8	9,18	1,42	8,987	9,276	0,155	0,160	0,979
300	24	5	16,17	8,7	1,06	6,555	6,766	0,122	0,126	0,753
300	13	10	28,26	9,64	2,83	10,014	10,667	0,294	0,313	1,039
300	14	10	27,52	10,2	2,85	10,356	11,032	0,279	0,298	1,015
300	15	10	26,63	10,82	2,77	10,402	11,080	0,256	0,273	0,961
300	19	15	18,86	9,16	1,9	10,074	11,076	0,207	0,228	1,100
300	20	15	18,55	9,04	1,96	10,566	11,616	0,217	0,238	1,169
300	21	15	18,01	8,65	1,85	10,272	11,293	0,214	0,235	1,188
300	16	20	21,55	9,41	2,77	12,854	14,585	0,294	0,334	1,366
300	17	20	21,19	10,35	2,86	13,497	15,315	0,276	0,314	1,304
300	18	20	20,79	8,55	2,34	11,255	12,772	0,274	0,311	1,316
300	10	40	30,81	9,82	4,36	14,151	18,220	0,444	0,572	1,441
300	11	40	30,18	8,08	3,88	12,856	16,553	0,480	0,618	1,591
300	12	40	29,18	10,88	4,19	14,359	18,488	0,385	0,496	1,320
300	7	60	30,73	9,98	4,32	14,058	20,538	0,433	0,632	1,409
300	8	60	29,42	8,75	3,66	12,441	18,175	0,418	0,611	1,422
300	9	60	29,34	8,85	3,84	13,088	19,121	0,434	0,634	1,479
300	4	120	31,07	7,58	3,6	11,587	24,732	0,475	1,014	1,529
300	2	120	29,64	8,88	3,91	13,192	28,157	0,440	0,940	1,486
300	6	120	29,09	9,16	3,31	11,378	24,287	0,361	0,771	1,242
										2,651

Tabelle 7: Inkubationsreihe der 3%-Pellets.

4%

ul	Probennr	zeit (min)	Aakt (MBq)	Pellet mg	Akt MBq/Pellet	Uptake (%/Pellet)	Uptake zeitkorrigiert (%/Pellet)	Akt pellet norm.(MBq/ mg)	Akt pellet zeitkorrigiert (MBq/mg)	Uptake norm (%/mg)	Uptake norm zeitkorrigiert (%/mg)
300	27	0,5	13,67	8,84	0,48	3,511	3,522	0,054	0,054	0,397	0,398
300	28	0,5	13,08	9,47	0,55	4,205	4,218	0,058	0,058	0,444	0,445
300	50	0,5	13,42	8,6	0,52	3,875	3,887	0,060	0,061	0,451	0,452
300	47	5	15,54	9,07	1,32	8,494	8,767	0,146	0,150	0,937	0,967
300	48	5	15,38	8,03	1,1	7,152	7,382	0,137	0,141	0,891	0,919
300	49	5	14,82	7	1,04	7,018	7,243	0,149	0,153	1,003	1,035
300	38	10	26,83	8,02	2,29	8,535	9,092	0,286	0,304	1,064	1,134
300	39	10	25,59	8,16	2,23	8,714	9,283	0,273	0,291	1,068	1,138
300	40	10	25,59	10,57	2,99	11,684	12,446	0,283	0,301	1,105	1,178
300	44	15	18,89	9,97	2,22	11,752	12,921	0,223	0,245	1,179	1,296
300	45	15	18,26	7,75	1,88	10,296	11,319	0,243	0,267	1,328	1,461
300	46	15	17,42	8,66	1,88	10,792	11,865	0,217	0,239	1,246	1,370
300	41	20	21,22	9,08	2,51	11,828	13,422	0,276	0,314	1,303	1,478
300	42	20	20,63	11,1	2,64	12,797	14,521	0,238	0,270	1,153	1,308
300	43	20	20,12	7,99	2,3	11,431	12,971	0,288	0,327	1,431	1,623
300	35	40	29,2	11,28	4,21	14,418	18,564	0,373	0,481	1,278	1,646
300	36	40	25,36	9,33	4,27	16,838	21,679	0,458	0,589	1,805	2,324
300	37	40	27,87	9,67	3,82	13,706	17,648	0,395	0,509	1,417	1,825
300	32	60	29,63	9,87	4,19	14,141	20,660	0,425	0,620	1,433	2,093
300	33	60	29,04	9,71	4,19	14,428	21,080	0,432	0,630	1,486	2,171
300	34	60	28,11	7,21	3,58	12,736	18,607	0,497	0,725	1,766	2,581
300	29	120	29,81	10,51	4,23	14,190	30,288	0,402	0,859	1,350	2,882
300	30	120	28,41	10,78	3,97	13,974	29,827	0,368	0,786	1,296	2,767
300	31	120	27,85	8,66	3,84	13,788	29,431	0,443	0,946	1,592	3,398

Tabelle 8: Inkubationsreihe der 4%-Pellets.

5%

µl	Probennr	zeit (min)	Aakt (MBq)	Pellet mg	Akt MBq/Pellet	Uptake (%/Pellet)	Uptake zeitkorrigiert (%/Pellet)	Akt pellet norm. (MBq/mg)	Akt pellet zeitkorrigiert (MBq/mg)	Uptake norm (%/mg)	Uptake norm zeitkorrigiert (%/mg)
300	48	0,5	45,54	8,91	1,2	2,635	2,643	0,135	0,135	0,296	0,297
300	49	0,5	45,57	5,27	0,7	1,536	1,541	0,133	0,133	0,291	0,292
300	50	0,5	45,25	7,15	1,01	2,232	2,239	0,141	0,142	0,312	0,313
300	51	5	20,89	5,95	0,42	2,011	2,075	0,071	0,073	0,338	0,349
300	52	5	20,38	6,03	0,54	2,650	2,735	0,090	0,092	0,439	0,454
300	53	5	20,44	6,7	0,55	2,691	2,777	0,082	0,085	0,402	0,415
300	57	10	39,29	7,7	1,94	4,938	5,260	0,252	0,268	0,641	0,683
300	58	10	38,97	8,71	2,21	5,671	6,041	0,254	0,270	0,651	0,694
300	59	10	37,89	7,12	1,86	4,909	5,229	0,261	0,278	0,689	0,734
300	54	15	25,84	6,59	1,21	4,683	5,148	0,184	0,202	0,711	0,781
300	55	15	25,06	7,01	1,33	5,307	5,835	0,190	0,209	0,757	0,832
300	56	15	24,85	6,72	1,26	5,070	5,575	0,188	0,206	0,755	0,830
300	60	20	30,03	7,7	1,54	5,128	5,819	0,200	0,227	0,666	0,756
300	61	20	29,44	6,15	1,61	5,469	6,205	0,262	0,297	0,889	1,009
300	62	20	27,86	6,17	1,59	5,707	6,476	0,258	0,292	0,925	1,050
300	63	40	43,88	8,29	4,5	10,255	13,204	0,543	0,699	1,237	1,593
300	64	40	42,56	5,15	2,81	6,602	8,501	0,546	0,703	1,282	1,651
300	65	40	41,34	6,74	2,98	7,209	9,281	0,442	0,569	1,070	1,377
300	69	60	43,5	5,34	3,29	7,563	11,050	0,616	0,900	1,416	2,069
300	70	60	42,21	8,35	4,22	9,998	14,606	0,505	0,738	1,197	1,749
300	71	60	41,79	5,17	3,09	7,394	10,803	0,598	0,873	1,430	2,090
300	66	120	43,44	5,61	4,04	9,300	19,851	0,720	1,537	1,658	3,539
300	67	120	43,48	5,57	3,6	8,280	17,673	0,646	1,380	1,486	3,173
300	68	120	41,28	5,63	3,4	8,236	17,581	0,604	1,289	1,463	3,123

Tabelle 9: Inkubationsreihe der 5%-Pellets.

MW Uptake %/mg

MW	0,1	5	10	15	20	40	60	120
0	0,289	0,730	1,023	0,965	0,989	1,174	1,256	1,201
0,5	0,575	1,003	1,250	1,389	1,468	1,653	1,572	1,569
1	0,292	0,571	1,170	0,774	1,192	1,444	1,055	0,901
2	0,377	0,994	1,013	1,204	1,335	1,519	1,566	1,429
3	0,451	0,843	1,005	1,152	1,329	1,451	1,436	1,419
4	0,431	0,943	1,079	1,251	1,295	1,500	1,562	1,413
5	0,300	0,393	0,661	0,741	0,827	1,196	1,348	1,536

STABWN	0,1	5	10	15	20	40	60	120
0	0,180	0,022	0,170	0,095	0,198	0,101	0,213	0,184
0,5	0,070	0,110	0,116	0,037	0,156	0,109	0,189	0,111
1	0,109	0,137	0,058	0,178	0,168	0,120	0,451	0,226
2	0,092	0,078	0,048	0,053	0,111	0,050	0,097	0,028
3	0,009	0,098	0,032	0,038	0,027	0,111	0,030	0,126
4	0,024	0,046	0,019	0,061	0,114	0,223	0,146	0,129
5	0,009	0,042	0,021	0,021	0,115	0,091	0,107	0,087

Tabelle 10: Uptake-Mittelwerte der 0% bis 5%-Pellets in Prozent pro Milligramm.

MW Uptake %/mg zeitkorr.

MW	0,1	5	10	15	20	40	60	120
0	0,290	0,754	1,090	1,061	1,122	1,511	1,835	2,564
0,5	0,576	1,035	1,332	1,527	1,666	2,128	2,296	3,349
1	0,293	0,590	1,247	0,851	1,352	1,859	1,542	1,923
2	0,378	1,026	1,079	1,323	1,515	1,956	2,288	3,051
3	0,452	0,870	1,071	1,267	1,508	1,868	2,099	3,028
4	0,432	0,974	1,150	1,376	1,470	1,931	2,282	3,016
5	0,301	0,406	0,704	0,814	0,938	1,540	1,969	3,278

STABWN	0,1	5	10	15	20	40	60	120
0	0,181	0,023	0,181	0,105	0,225	0,131	0,311	0,393
0,5	0,070	0,114	0,124	0,041	0,177	0,140	0,276	0,238
1	0,110	0,141	0,062	0,196	0,190	0,154	0,451	0,226
2	0,092	0,081	0,051	0,058	0,126	0,064	0,097	0,028
3	0,009	0,101	0,035	0,041	0,030	0,143	0,030	0,126
4	0,024	0,047	0,020	0,067	0,129	0,287	0,146	0,129
5	0,009	0,043	0,022	0,023	0,130	0,118	0,156	0,185

Tabelle 11: Zeitkorrigierte Uptake-Mittelwerte der 0% bis 5%-Pellets in Prozent pro Milligramm.

MW Uptake %/Pellet

MW	0,1	5	10	15	20	40	60	120
0	2,514	6,207	8,625	8,869	8,736	9,820	12,148	10,564
0,5	5,060	8,834	10,719	11,196	11,949	15,477	16,276	14,567
1	2,271	5,211	9,152	6,773	8,282	12,342	8,770	7,141
2	3,426	8,628	8,924	11,027	10,916	12,196	13,909	12,476
3	4,235	7,605	10,257	10,304	12,535	13,789	13,195	12,052
4	3,864	7,555	9,645	10,947	12,019	14,987	13,768	13,984
5	2,134	2,450	5,173	5,020	5,435	8,022	8,318	8,605

STABWN	0,1	5	10	15	20	40	60	120
0	1,288	0,548	1,346	1,094	1,480	0,492	2,468	1,316
0,5	0,334	1,225	0,095	0,944	0,864	0,946	1,306	0,452
1	0,962	1,593	0,518	1,829	1,449	1,797	3,721	2,116
2	0,610	0,817	0,333	0,630	0,596	0,088	0,464	0,697
3	0,080	1,020	0,173	0,202	0,942	0,665	0,665	0,810
4	0,283	0,667	1,444	0,605	0,573	1,340	0,740	0,164
5	0,454	0,311	0,353	0,257	0,238	1,598	1,189	0,492

Tabelle 12: Uptake-Mittelwerte der 0% bis 5%-Pellets in Prozent pro Pellet.

MW Uptake %/Pellet zeitkorr.

MW	0,1	5	10	15	20	40	60	120
0	2,522	6,406	9,188	9,751	9,913	12,644	17,748	22,550
0,5	5,076	9,117	11,418	12,310	13,558	19,927	23,779	31,093
1	2,278	5,378	9,749	7,446	9,398	15,891	12,812	15,242
2	3,437	8,905	9,506	12,124	12,386	15,703	20,320	26,629
3	4,249	7,849	10,926	11,329	14,224	17,754	19,278	25,725
4	3,876	7,797	10,274	12,035	13,638	19,297	20,115	29,849
5	2,141	2,529	5,510	5,519	6,167	10,329	12,153	18,368

STABWN	0,1	5	10	15	20	40	60	120
0	1,292	0,565	1,434	1,202	1,680	0,634	3,606	2,809
0,5	0,335	1,264	0,101	1,037	0,980	1,218	1,908	0,965
1	0,965	1,644	0,552	2,010	1,644	2,314	5,437	4,516
2	0,612	0,843	0,355	0,693	0,676	0,113	0,678	1,488
3	0,080	1,053	0,184	0,222	1,069	0,856	0,971	1,729
4	0,284	0,688	1,538	0,665	0,651	1,726	1,081	0,350
5	0,455	0,321	0,376	0,283	0,270	2,058	1,738	1,049

Tabelle 13: Zeitkorrigierte Uptake-Mittelwerte der 0% bis 5%-Pellets in Prozent pro Pellet.

1x 1min waschen mit AcN

µl Probennr.	zeit (min)	Aakt (MBq)	Pellet mg	Akt MBq/Pellet (vor waschen)	Uptake (%/Pellet)	Uptake zeitkorrigiert (%/Pellet)	Akt pellet norm. (MBq/mg)	Akt pellet zeitkorrigiert (MBq/mg)	Uptake norm. (%/mg)	Uptake norm zeitkorrigiert (%/mg)	Akt MBq/ Pellet (nach waschen)	Verlust (%)	Harz conc.	MW (%) Verlust	STABWN
300	51	10	55,13	8,76	12,135	12,926	0,764	0,814	1,385	1,476	6,43	3,886	0%	0%	1,832065402
300	52	10	47,13	10,26	6	12,731	0,585	0,623	1,241	1,322	6	0,000	0%	0%	1,295
300	53	10	40,86	7,24	11,111	11,836	0,627	0,668	1,535	1,635	4,54	0,000	0%	0%	1,832065402
300	26	10	52,14	7,57	11,642	12,401	0,802	0,854	1,538	1,638	5,9	2,801	2%	2%	1,298575985
300	27	10	46,21	8,72	12,660	13,485	0,671	0,715	1,452	1,546	5,74	1,880	2%	2%	1,298575985
300	28	10	40,02	7,53	11,044	11,765	0,587	0,625	1,467	1,562	4,2	4,977	2%	2%	1,298575985
300	26	10	51,73	9,22	4,118	4,386	0,231	0,246	0,447	0,476	2,24	-5,164	5%	5%	0,163398693
300	27	10	44,91	9,19	1,98	4,409	0,215	0,230	0,480	0,511	1,87	5,556	5%	5%	0,163398693
300	28	10	40,41	6,87	1,02	2,524	0,148	0,158	0,367	0,391	0,96	5,882	5%	5%	0,163398693

1x 1min waschen mit H2O dest.

µl Probennr.	zeit (min)	Aakt (MBq)	Pellet mg	Akt MBq/Pellet (vor waschen)	Uptake (%/Pellet)	Uptake zeitkorrigiert (%/Pellet)	Akt pellet norm. (MBq/mg)	Akt pellet zeitkorrigiert (MBq/mg)	Uptake norm. (%/mg)	Uptake norm zeitkorrigiert (%/mg)	Akt MBq/ Pellet (nach waschen)	Verlust (%)	Harz conc.	MW (%) Verlust	STABWN
300	54	10	36,77	9,22	12,293	13,094	0,490	0,522	1,333	1,420	0,83	81,637	0%	0%	2,064845602
300	55	10	32,07	8,95	2,86	8,918	0,320	0,340	0,996	1,061	0,65	77,273	0%	0%	2,064845602
300	56	10	29,4	7,44	2,9	9,864	0,390	0,415	1,326	1,412	0,66	77,241	0%	0%	2,064845602
300	29	10	36,48	7,73	10,855	11,563	0,512	0,546	1,404	1,496	0,87	78,030	2%	2%	2,992125864
300	30	10	31,81	8,3	3,55	11,160	0,428	0,456	1,345	1,432	1,04	70,704	2%	2%	2,992125864
300	31	10	28,35	7,01	2,79	9,841	0,398	0,424	1,404	1,495	0,71	74,552	2%	2%	2,992125864
300	29	10	35,89	6	0,79	2,201	0,132	0,140	0,367	0,391	0,6	24,051	5%	5%	0,163398693
300	30	10	32,72	6	0,66	2,017	0,110	0,117	0,336	0,358	0,52	21,212	5%	5%	0,163398693
300	31	10	28,58	10,65	1,26	4,409	0,118	0,126	0,414	0,441	1,16	7,937	5%	5%	0,163398693

Tabelle 14: Ergebnisse des einmaligen Waschens mit Acetonitril und Aqua dest.

5%

µl	Probennr	zeit (min)	Aakt (MBq)	Pellet mg	Akt MBq/Pellet	Uptake (%/Pellet)	Uptake zeitkorrigiert (%/Pellet)	Akt pellet norm. (MBq/mg)	Akt pellet zeitkorrigiert (MBq/mg)	Uptake norm (%/mg)	Uptake norm zeitkorrigiert (%/mg)	rpm
300	1	5	21,56	43,4	4,24	19,666	20,297	0,098	0,101	0,453	0,468	400
300	2	5	20,79	46,25	4,35	20,924	21,595	0,094	0,097	0,452	0,467	400
300	3	5	20,83	43,42	3,67	17,619	18,184	0,085	0,087	0,406	0,419	400
300	4	5	21,36	23,35	3,3	15,449	15,945	0,141	0,146	0,662	0,683	500
300	5	5	20,66	21,8	2,71	13,117	13,538	0,124	0,128	0,602	0,621	500
300	6	5	20,32	22,12	2,46	12,106	12,495	0,111	0,115	0,547	0,565	500
300	7	5	21,24	8,55	1,76	8,286	8,552	0,206	0,212	0,969	1,000	600
300	8	5	20,77	8,9	1,54	7,415	7,653	0,173	0,179	0,833	0,860	600
300	9	5	19,86	9,8	1,61	8,107	8,367	0,164	0,170	0,827	0,854	600
300	10	10	31,67	41,37	8,35	26,366	28,085	0,202	0,215	0,637	0,679	400
300	11	10	29,93	47,51	9,16	30,605	32,601	0,193	0,205	0,644	0,686	400
300	12	10	27,93	45,57	7,59	27,175	28,948	0,167	0,177	0,596	0,635	400
300	13	10	31,28	21,87	6,3	20,141	21,454	0,288	0,307	0,921	0,981	500
300	14	10	29,11	21,51	6,8	23,360	24,883	0,316	0,337	1,086	1,157	500
300	15	10	27,18	21,46	5,55	20,419	21,751	0,259	0,275	0,952	1,014	500
300	16	10	30,85	9,43	4,95	16,045	17,092	0,525	0,559	1,702	1,813	600
300	17	10	28,57	9,61	5,05	17,676	18,829	0,525	0,560	1,839	1,959	600
300	18	10	26,8	9,04	2,68	10,000	10,652	0,296	0,316	1,106	1,178	600
300	19	20	32,19	41,56	10,16	31,563	35,814	0,244	0,277	0,759	0,862	400
300	20	20	29,03	43,71	9,57	32,966	37,407	0,219	0,248	0,754	0,856	400
300	21	20	27,77	44,15	6,85	24,667	27,990	0,155	0,176	0,559	0,634	400
300	22	20	31,35	21,07	7,56	24,115	27,363	0,359	0,407	1,145	1,299	500
300	23	20	29,34	22,35	7,19	24,506	27,807	0,322	0,365	1,096	1,244	500
300	24	20	27,02	21,54	4,58	16,950	19,234	0,213	0,241	0,787	0,893	500
300	25	20	30,43	10,49	6,56	21,558	24,462	0,625	0,710	2,055	2,332	600
300	26	20	28,4	10,52	5,54	19,507	22,135	0,527	0,598	1,854	2,104	600
300	27	20	26,66	8,62	2,94	11,028	12,513	0,341	0,387	1,279	1,452	600

Tabelle 15: Uptakewerte der drei unterschiedlichen Größen (400, 500 und 600 rpm).

rpm	zeit (min)	MW Uptake		MW z Uptake		MW Uptake		MW z Uptake	
		(%/mg)	STABWN	(%/mg)	STABWN	(%/ Pellet)	STABWN	(%/ Pellet)	STABWN
400	5	0,437	0,022	0,451	0,023	19,403	1,362	20,026	1,406
500	5	0,604	0,047	0,623	0,048	13,558	1,400	13,993	1,445
600	5	0,876	0,066	0,905	0,068	7,936	0,376	8,191	0,388
400	10	0,626	0,021	0,667	0,022	28,048	1,838	29,878	1,957
500	10	0,986	0,072	1,050	0,076	21,307	1,456	22,696	1,551
600	10	1,770	0,069	1,886	0,073	16,861	0,815	17,960	0,868
400	20	0,757	0,003	0,859	0,003	32,264	0,702	36,610	0,796
500	20	1,120	0,024	1,271	0,027	24,310	0,195	27,585	0,222
600	20	1,955	0,100	2,218	0,114	20,532	1,025	23,298	1,163

Tabelle 16: Uptake-Mittelwerte der drei unterschiedlichen Pelletgrößen (400, 500 und 600 rpm).

ANOVA-Test Ergebnisse:

ANOVA-Test (Uptake %/Pellet):

Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	P<0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	7			
F	10,32			
R squared	0,2778			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	4,193			
P value	0,6506			
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table				
	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	662,2	6	110,4	
Residual (within columns)	1722	161	10,70	
Total	2384	167		
Tukey's Multiple Comparison Test				
	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
Column A vs Column B	-3,014	4,515	P < 0.05	-5.844 to -0.1834
Column A vs Column C	1,253	1,877	P > 0.05	-1.577 to 4.084
Column A vs Column D	-1,442	2,160	P > 0.05	-4.272 to 1.389
Column A vs Column E	-1,751	2,623	P > 0.05	-4.581 to 1.080
Column A vs Column F	-2,100	3,146	P > 0.05	-4.931 to 0.7303
Column A vs Column G	3,101	4,645	P < 0.05	0.2705 to 5.932
Column B vs Column C	4,267	6,392	P < 0.001	1.436 to 7.098
Column B vs Column D	1,572	2,355	P > 0.05	-1.259 to 4.403
Column B vs Column E	1,263	1,892	P > 0.05	-1.568 to 4.093
Column B vs Column F	0,9137	1,369	P > 0.05	-1.917 to 3.744
Column B vs Column G	6,115	9,160	P < 0.001	3.284 to 8.945
Column C vs Column D	-2,695	4,037	P > 0.05	-5.526 to 0.1355
Column C vs Column E	-3,004	4,500	P < 0.05	-5.835 to -0.1735
Column C vs Column F	-3,353	5,023	P < 0.01	-6.184 to -0.5228
Column C vs Column G	1,848	2,768	P > 0.05	-0.9826 to 4.678
Column D vs Column E	-0,3090	0,4629	P > 0.05	-3.140 to 2.521
Column D vs Column F	-0,6583	0,9862	P > 0.05	-3.489 to 2.172
Column D vs Column G	4,543	6,805	P < 0.001	1.712 to 7.373
Column E vs Column F	-0,3493	0,5232	P > 0.05	-3.180 to 2.481
Column E vs Column G	4,852	7,268	P < 0.001	2.021 to 7.682
Column F vs Column G	5,201	7,791	P < 0.001	2.371 to 8.032

Tabelle 17: ANOVA-Test Resultate (Uptake %/Pellet).

ANOVA-Test (Uptake %/mg):

Table Analyzed				
t test data				
One-way analysis of variance				
P value	0,0007			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	7			
F	4,119			
R squared	0,1331			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	2,364			
P value	0,8834			
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table				
	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	3,564	6	0,5940	
Residual (within columns)	23,22	161	0,1442	
Total	26,78	167		
Tukey's Multiple Comparison Test				
Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff	
Column A vs Column B	-0,3081	3,974	P > 0.05	-0.6368 to 0.02059
Column A vs Column C	0,07679	0,9906	P > 0.05	-0.2519 to 0.4055
Column A vs Column D	-0,1778	2,294	P > 0.05	-0.5065 to 0.1508
Column A vs Column E	-0,1340	1,729	P > 0.05	-0.4627 to 0.1947
Column A vs Column F	-0,1826	2,355	P > 0.05	-0.5113 to 0.1461
Column A vs Column G	0,1267	1,634	P > 0.05	-0.2020 to 0.4553
Column B vs Column C	0,3849	4,965	P < 0.05	0.05621 to 0.7135
Column B vs Column D	0,1303	1,680	P > 0.05	-0.1984 to 0.4589
Column B vs Column E	0,1741	2,246	P > 0.05	-0.1546 to 0.5028
Column B vs Column F	0,1255	1,619	P > 0.05	-0.2032 to 0.4542
Column B vs Column G	0,4348	5,608	P < 0.01	0.1061 to 0.7634
Column C vs Column D	-0,2546	3,285	P > 0.05	-0.5833 to 0.07404
Column C vs Column E	-0,2108	2,719	P > 0.05	-0.5395 to 0.1179
Column C vs Column F	-0,2594	3,346	P > 0.05	-0.5880 to 0.06929
Column C vs Column G	0,04988	0,6434	P > 0.05	-0.2788 to 0.3785
Column D vs Column E	0,04383	0,5655	P > 0.05	-0.2848 to 0.3725
Column D vs Column F	-0,004750	0,06128	P > 0.05	-0.3334 to 0.3239
Column D vs Column G	0,3045	3,928	P > 0.05	-0.02417 to 0.6332
Column E vs Column F	-0,04858	0,6267	P > 0.05	-0.3773 to 0.2801
Column E vs Column G	0,2607	3,363	P > 0.05	-0.06800 to 0.5893

Column F vs Column G 0.6379	0,3093	3,989	P > 0.05	-0.01942 to
--------------------------------	--------	-------	----------	-------------

Column A: 0%-Pellets Column D: 2%-Pellets Column G: 5%-Pellets
Column B: 0,5%-Pellets Column E: 3%-Pellets
Column C: 1%-Pellets Column F: 4%-Pellets

Tabelle 18: ANOVA-Test Resultate (Uptake %/Milligramm).

ANOVA-Test (Verlust nach einmal Waschen mit AcN):

Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	0,0963			
P value summary	ns			
Are means signif. different? (P < 0.05)	No			
Number of groups	3			
F	3,875			
R squared	0,6078			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	23,53	2	11,76	
Residual (within columns)	15,18	5	3,036	
Total	38,71	7		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
Column A vs Column B	-1,924	1,913	P > 0.05	-6.553 to 2.705
Column A vs Column C	-4,424	3,933	P > 0.05	-9.599 to 0.7521
Column B vs Column C	-2,500	2,223	P > 0.05	-7.675 to 2.676

Tabelle 19: ANOVA-Tests Resultate (Waschen mit Acetonitril).

ANOVA-Test (Verlust nach einmal Waschen mit Aqua dest.):

Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	P<0.0001			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	3			
F	111,2			
R squared	0,9737			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	6952	2	3476	
Residual (within columns)	187,6	6	31,27	

Total	7139	8		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
Column A vs Column B	4,288	1,328	P > 0.05	-9.721 to 18.30
Column A vs Column C	60,98	18,89	P < 0.001	46.97 to 74.99
Column B vs Column C	56,70	17,56	P < 0.001	42.69 to 70.70

Column A: 0%-Pellets

Column B: 2%-Pellets

Column C: 5%-Pellets

Tabelle 20: ANOVA-Tests Resultate (Waschen mit Aqua dest.).

ANOVA-Test (Uptake der drei unterschiedlichen Größen %/Pellet):

Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	0,0023			
P value summary	**			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	3			
F	8,374			
R squared	0,4558			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	0,2470			
P value	0,8838			
P value summary	ns			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No			
ANOVA Table	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	525,4	2	262,7	
Residual (within columns)	627,4	20	31,37	
Total	1153	22		
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
Column A vs Column B	6,709	3,388	P > 0.05	-0.3761 to 13.79
Column A vs Column C	11,78	5,745	P < 0.01	4.442 to 19.11
Column B vs Column C	5,067	2,472	P > 0.05	-2.267 to 12.40

Column A: 400 rpm-Pellets

Column B: 500 rpm-Pellets

Column C: 600 rpm-Pellets

Tabelle 21: ANOVA-Tests Resultate (3 Größen %/Pellet).

ANOVA-Test (Uptake der drei unterschiedlichen Größen %/mg):

Table Analyzed				
Data Table-1				
One-way analysis of variance				
P value	0,0003			
P value summary	***			
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes			
Number of groups	3			
F	12,18			
R squared	0,5491			
Bartlett's test for equal variances				
Bartlett's statistic (corrected)	11,01			
P value	0,0041			
P value summary	**			
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes			
ANOVA Table				
	SS	df	MS	
Treatment (between columns)	2,773	2	1,387	
Residual (within columns)	2,278	20	0,1139	
Total	5,051	22		
Tukey's Multiple Comparison Test				
	Mean Diff.	q	P value	95% CI of diff
Column A vs Column B	-0,2887	2,420	P > 0.05	-0.7156 to 0.1381
Column A vs Column C	-0,8522	6,901	P < 0.001	-1.294 to -0.4104
Column B vs Column C	-0,5635	4,563	P < 0.05	-1.005 to -0.1216

Column A: 400 rpm-Pellets

Column B: 500 rpm-Pellets

Column C: 600 rpm-Pellets

Tabelle 21: ANOVA-Tests Resultate (3 Größen %/Milligramm).

Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name: Cécile Philippe
Geburtstag: 11. August 1983
Geburtsort: Paris
Staatsbürgerschaft: Österreich, Frankreich



Ausbildung:

1990-1994	Volksschule Kremsmünster
1994-2002	Höhere Internatsschule des Bundes Schloss Traunsee, Gmunden
Juni 2002	Matura mit Auszeichnung
2002-2009	Studium der Pharmazie an der Universität Wien
Februar 2006	Dreiwöchiger Forschungsaufenthalt in Costa Rica im Rahmen der Lehrveranstaltung „Tropische Arznei-, Gift- und Nutzpflanzen“ der Universität Wien.
August 2006	Teilnahme an einer bodenkundlich-ökologischen Exkursion durch Westsibirien der FH Weihenstephan und der TU Berlin.
September 2006	Praktikum in der Anstaltsapotheke des Allgemeinen Krankenhauses Wien.
Juli 2007	Praktikum in der Adler Apotheke Fritsch & CoKG Wels.
Jänner 2009	Teilnahme an der 7. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Nuklearmedizin in Salzburg. Posterpräsentation: Partikel-Markierung mit [^{18}F]Fluorid für PEPT